

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Farmacología**



**PLOMO MERCURIO EN SANGRE EN UNA  
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU  
RELACIÓN CON FACTORES DE EXPOSICIÓN.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Elena M. Trasobares Iglesias**

Bajo la dirección de las doctoras

Montserrat González Estecha  
Cristina Fernández Pérez  
M<sup>a</sup> José Abad Martínez

**Madrid, 2010**

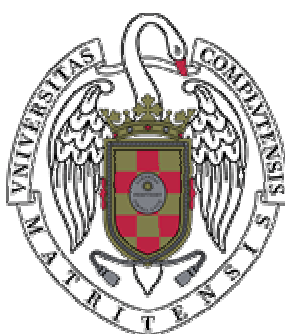
**ISBN: 978-84-693-6339-3**

**© Elena M. Trasobares Iglesias, 2010**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**



**PLOMO Y MERCURIO EN SANGRE EN UNA  
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU  
RELACIÓN CON FACTORES DE EXPOSICIÓN**

**Elena M. Trasobares Iglesias**

**Bajo la dirección de las Doctoras:**

**Montserrat González Estecha  
Cristina Fernández Pérez  
M<sup>a</sup> José Abad Martínez**

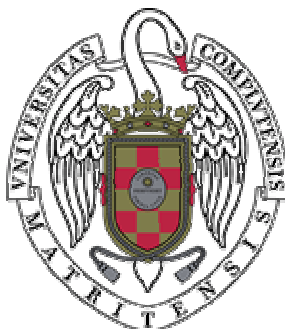
**Madrid, 2009**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**



**PLOMO Y MERCURIO EN SANGRE EN UNA  
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU  
RELACIÓN CON FACTORES DE EXPOSICIÓN**

**Tesis para optar al Grado de Doctor  
presentada por Elena M. Trasobares Iglesias  
Departamento de Farmacología  
Facultad de Farmacia  
Octubre, 2009**





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**MONTSERRAT GONZÁLEZ ESTECHA**, F.E.A RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE ELEMENTOS TRAZA DEL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS, **CRISTINA FERNÁNDEZ PÉREZ**, F.E.A RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS Y **M<sup>a</sup> JOSÉ ABAD MARTÍNEZ**, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Certifican:

Que la memoria que lleva por título “PLOMO Y MERCURIO EN SANGRE EN UNA POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE EXPOSICIÓN”, presentada por **Elena M. Trasobares Iglesias**, ha sido realizada en la Unidad de Elementos Trazas del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos bajo nuestra dirección y asesoramiento, reuniendo todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, se autoriza su presentación para que sea juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente en Madrid a 23 de Octubre de 2009.

Dña. Montserrat González Estecha  
Directora de Tesis

Dña. Cristina Fernández Pérez  
Directora de Tesis

Dña. M<sup>a</sup> José Abad Martínez  
Directora de Tesis





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**D<sup>a</sup>. Paulina Bermejo Benito**, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Certifica:

Que la presente memoria que lleva por título "PLOMO Y MERCURIO EN SANGRE EN UNA POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE EXPOSICIÓN", ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección de la Dra. Dña. Montserrat González Estecha, F.E.A Responsable de la Unidad de Elementos Traza del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos, la Dra. Dña. Cristina Fernández Pérez, F.E.A Responsable de la Unidad de Metodología de Investigación y Epidemiología Clínica del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, y la Dra. Dña. M<sup>a</sup> José Abad Martínez, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Por lo que autorizo la presentación de la mencionada Memoria, para que se cumplan los planes oportunos.

Madrid a 23 de Octubre de 2009.  
La Directora del Departamento.

Dña. Paulina Bermejo Benito.





Esta Tesis está realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, en colaboración con el Servicio de Análisis Clínicos y el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

---



## **AGRADECIMIENTOS**

Son muchas las personas a las que quiero expresar mi gratitud por su colaboración y apoyo prestado de forma desinteresada en la elaboración de esta tesis.

En primer lugar, a mi directora de tesis, la Dra. Montserrat González Estecha, por la confianza que ha depositado en mí, por su constante apoyo, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado, por sus correcciones y por su amistad que no tiene precio.

También quiero expresar mi agradecimiento a mis codirectoras de tesis, las doctoras Cristina Fernández Pérez y M<sup>a</sup> José Abad Martínez, por su apoyo y asesoramiento en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Paulina Bermejo Benito, Directora del departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, por la ayuda y apoyo prestados desde un principio.

A Pilar Oliván Osambela, por su ayuda en este trabajo y por introducirme en la Comisión de Elementos Traza, que fue el primer paso para la realización de esta tesis.

Al Dr. Manuel Arroyo Fernández, Jefe de Servicio de Análisis Clínicos, por su apoyo y por permitir la realización de este trabajo.

A la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos por la confianza que mostraron en mi al concederme un Contrato de formación en Investigación PostMIR, que ha hecho posible la realización de esta tesis.

A Sara Cano Escudero, por su inestimable ayuda en la elaboración de esta tesis y por sus numerosos ¡ánimo! y a Manuel Fuentes Ferrer por su participación en el diseño del trabajo.

A Marisa Carrasco Plaza y Amalia García Vallejo, por su interés, su esfuerzo y su buen hacer.

A Enrique Casanova Colominas por su colaboración facilitando el trabajo en todo lo posible.

Al Dr. José Luis López Colón, Jefe del Servicio de Toxicología del Hospital Gómez Ulla, por facilitar la realización de los análisis de mercurio en su laboratorio.

A Antonela Martínez Torres por su ayuda y desinteresada colaboración.

A mi familia y a mis amigos por su apoyo incondicional.

Por último, debo un especial agradecimiento a todos los participantes que han hecho posible la realización de este trabajo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ALA</b>	ácido δ-aminolevulínico
<b>ALA-D</b>	ácido δ-aminolevulínico deshidratasa
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>ATP</b>	Adenosina-5'-trifosfato
<b>ATPasa Na+k+</b>	Bomba sodio potasio ATPasa (adenin-tri-fosfatasa)
<b>ATSDR</b>	Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
<b>BID</b>	Agonista letal que interacciona mediante dominios BH3 (BH3-interacting domain death agonist). Es una proteína proapoptótica
<b>CDC</b>	Centros de Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CVAAS</b>	Espectrometría de absorción atómica y vapor frío (Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometry)
<b>CNP</b>	Compañía Nacional del Plomo
<b>DHA</b>	Ácido docosahexaenoico
<b>DT</b>	Vacuna antidiftérica y antitetánica
<b>DTP</b>	Vacuna contra difteria, tétanos y tosferina
<b>ECA</b>	Enzima convertidora de angiotensina
<b>EFSA</b>	Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria
<b>EIS</b>	Servicio de Inteligencia de Epidemias (Epidemic Intelligence Service)
<b>EPA</b>	Agencia de protección ambiental norteamericana (Environmental Protection Agency)
<b>EROs</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>ETAAS</b>	Espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica
<b>EURAMIC</b>	European Community multicenter study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación (Food and Agriculture Organization)
<b>GABA</b>	Ácido gamma-aminobutírico
<b>GCs</b>	Enzima guanilato ciclasa soluble
<b>GMPc</b>	Guanosín monofosfato cíclico

<b>GSH</b>	Glutation
<b>H2O2</b>	Peróxido de hidrógeno
<b>Hg</b>	Mercurio
<b>Hib</b>	Haemophilus influenzae tipo b
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IPPC</b>	Normativa para la Prevención y Control Integrado de la Contaminación (Integrated Pollution Prevention and Control)
<b>JECFA</b>	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
<b>KIHD</b>	Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de Baja Densidad (Low Density Lipoproteins)
<b>LED</b>	Diodos que Emiten Luz
<b>LIA</b>	Asociación Industrial del Plomo (Lead Industrial Association)
<b>MCV</b>	Monómeros de cloruro de vinilo
<b>MeHg</b>	Metilmercurio
<b>MTD</b>	Mejores Técnicas Disponibles
<b>NADPH</b>	Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato
<b>NAS</b>	Academia Nacional de las Ciencias
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor de transcripción nuclear-kappaB
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>NRC</b>	Consejo de Investigación Nacional
<b>O2</b>	Oxígeno
<b>O2<sup>-</sup></b>	anión superóxido
<b>OMS</b>	Organización mundial de la Salud
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	peroxinitrito
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OSHA</b>	Occupational Safety and Health Administration
<b>PAI-1</b>	Inhibidor del activador del plasminógeno
<b>Pb</b>	Plomo
<b>PCBs</b>	Bifenilos policlorados
<b>PKC</b>	Protein kinasa C
<b>PNUMA</b>	Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente
<b>PTWI</b>	Ingesta provisional tolerable semanal (Provisional Weekly Tolerable Intake)
<b>SCOOP</b>	Tarea de Cooperación Científica (Scientific Co-operation Task)

<b>Se</b>	Selenio
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SOD</b>	Superóxido dismutasa
<b>STPF</b>	Horno de plataforma con temperatura estabilizada
<b>T3</b>	Triyodotironina
<b>T3r</b>	Triyodotironina inversa
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>TSH</b>	Tirotropina
<b>TT</b>	Vacuna antitetánica
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>VLA-ED</b>	Valor Límite Ambiental para la Exposición Diaria
<b>VSCM</b>	Células de musculo liso vasculares (Vascular Smooth Muscle Cells )
<b>WHO</b>	Organización Mundial de la Salud (World Health Organization)
<b>ZPP</b>	Protoporfirina zinc





# ÍNDICES



# **CONTENIDO**

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL.....	3
1.1 PLOMO.....	6
1.1.1 FUENTES DE EXPOSICIÓN.....	13
1.1.1.1 Exposición laboral.....	13
1.1.1.2 Exposición en población general.....	15
1.1.2 TOXICOCINÉTICA.....	21
1.1.2.1 Absorción.....	21
1.1.2.2 Distribución.....	24
1.1.1.3 Excreción.....	26
1.1.2.4 Modelo farmacocinético del plomo.....	26
1.1.3 EFECTOS SOBRE LA SALUD.....	28
1.1.3.1 Efectos neurológicos.....	28
1.1.3.2 Efectos cardiovasculares.....	29
1.1.3.3 Efectos renales.....	30
1.1.3.4. Efectos hematológicos.....	31
1.1.4 MECANISMOS DE ACCIÓN.....	32
1.1.4.1 Neurotoxicidad.....	32
1.1.4.2 Toxicidad cardiovascular/renal.....	35
1.1.4.3 Toxicidad hematológica.....	37
1.2 MERCURIO.....	39
1.2.1 FUENTES DE EXPOSICIÓN.....	44
1.2.1.1 Exposición laboral.....	44
1.2.1.2 Exposición en la población general.....	50
1.2.2 TOXICOCINÉTICA.....	55
1.2.2.1 Absorción.....	55
1.2.2.2 Distribución.....	58

1.2.2.3 Excreción.....	60
1.2.3 EFECTOS SOBRE LA SALUD.....	62
1.2.3.1 Mercurio elemental y compuestos inorgánicos.....	62
1.2.3.2 Metilmercurio.....	66
1.2.3.2.1 Efectos neurológicos.....	66
1.2.3.2.2 Efectos cardiovasculares.....	72
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>79</b>
1. HIPÓTESIS.....	81
2. OBJETIVOS.....	81
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>83</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	85
2. UNIVERSO.....	85
3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	85
4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	85
5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	85
6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	85
7. PERÍODO DE ESTUDIO.....	86
8. VARIABLES.....	86
9. RECOGIDA DE DATOS.....	87
9.1 CUESTIONARIO PESA Y EMA.....	87
9.1.1 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN.....	87
9.2 ESTIMACIÓN DEL CONTENIDO DE MERCURIO DE LOS PRODUCTOS MARINOS....	95
9.3 DETERMINACIÓN DE PLOMO Y MERCURIO.....	95
9.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	96
10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	97
10.1 DETERMINACIÓN DE PLOMO EN SANGRE MEDIANTE ETAAS.....	97
10.1.1 INSTRUMENTACIÓN.....	99

10.1.2 REACTIVOS.....	101
10.1.3 TRATAMIENTO DE LA MUESTRA.....	102
10.1.4 CONTROL DE LA CALIDAD ANALÍTICA.....	102
10.1.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO.....	103
10.1.5.1 Límite de detección y Límite de cuantificación.....	103
10.1.5.2 Especificidad.....	106
10.1.5.3 Linealidad.....	107
10.1.5.4 Exactitud y Precisión.....	110
10.1.5.5 Masa característica.....	119
10.2 DETERMINACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE MEDIANTE CVAAS.....	120
10.2.1 INSTRUMENTACIÓN.....	120
10.2.2 REACTIVOS.....	121
10.2.3 TRATAMIENTO DE LA MUESTRA.....	121
10.2.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO.....	122
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
IV. RESULTADOS.....	125
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	127
1.1 DETERMINACIONES ANALÍTICAS. HEMOGRAMA Y PERFIL BIOQUÍMICO.....	130
1.1.1 HEMOGRAMA Y FÓRMULA LEUCOCITARIA.....	130
1.1.2 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	130
2. EXPOSICIÓN AL PLOMO.....	132
2.1 CUESTIONARIO PESA.....	132
2.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA.....	132
2.1.2 TIPO DE AGUA Y UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO.....	134
2.1.3 TIEMPO DE TRANSPORTE.....	135
2.1.4 MAQUILLAJE Y TINTES.....	135
2.1.5 AFICIONES.....	135
2.1.6 EXPOSICIÓN LABORAL.....	136

2.2 CONCENTRACIONES DE PLOMO EN SANGRE.....	137
2.3 ANÁLISIS UNIVARIADO.....	151
2.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	157
2.4.1 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA POBLACIÓN LABORAL DEL HCSC.....	157
2.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA POBLACION LABORAL DE MUJERES DEL HCSC.....	159
3. EXPOSICIÓN AL MERCURIO.....	161
3.1 CUESTIONARIO EMA.....	161
3.2 CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE.....	170
3.3 COMPARACIÓN DE LA INGESTA DE METILMERCURIO A TRAVÉS DEL CONSUMO DE PESCADO CON LAS REGULACIONES INTERNACIONALES.....	180
V. DISCUSIÓN.....	183
1. PLOMO.....	185
2. MERCURIO.....	215
3. CONSIDERACIONES FINALES.....	238
VI. CONCLUSIONES.....	243
VII. ANEXOS.....	247
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	271

## **TABLAS**

Tabla 1:	Consumo de mercurio en procesos industriales y productos en la UE durante el año 2007 y su nivel de sustitución.....	45
Tabla 2:	Programa de temperaturas del horno recomendadas por PerkinElmer para la medición de plomo.....	101
Tabla 3:	Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de plomo.....	101
Tabla 4:	Valores de las absorbancias de 30 réplicas de un blanco de calibración.....	105
Tabla 5:	Absorbancias de las tres mezclas de 5 sangres cada una y de los estándares acuosos con sus correspondientes adiciones.....	107
Tabla 6:	Absorbancias de tres estándares de calibración distintos para cada concentración.....	109
Tabla 7:	Evaluación de la Precisión y Exactitud en sangres de referencia.....	116
Tabla 8:	Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.....	117
Tabla 9:	Programa de inyección de flujo utilizado en el equipo de análisis de mercurio.....	121
Tabla 10:	Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	128
Tabla 11:	Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	129
Tabla 12:	Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395).....	131
Tabla 13:	Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395).....	132
Tabla 14:	Características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	133



Tabla 15:	Tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	134
Tabla 16:	Tiempo empleado en desplazarse la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	135
Tabla 17:	Aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	136
Tabla 18:	Concentración de plomo en sangre de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395).....	137
Tabla 19:	Concentración de plomo en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	140
Tabla 20:	Concentración de plomo en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	143
Tabla 21:	Concentración de plomo en función del hábito de fumar y de la menopausia de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	144
Tabla 22:	Concentración de plomo en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	148
Tabla 23:	Concentración de plomo en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	149
Tabla 24:	Concentración de plomo en sangre en función de las aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	150
Tabla 25:	Análisis univariado de los factores sociodemográficos asociados a concentraciones de plomo en sangre $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ frente a concentraciones de plomo en sangre $< 2$ $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.....	152
Tabla 26:	Análisis univariado de los hábitos de vida asociados a concentraciones de plomo en sangre $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ frente a concentraciones de plomo en sangre $< 2$ $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.....	153
Tabla 27:	Análisis univariado de las características de la vivienda asociados a concentraciones de plomo en sangre $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ frente a concentraciones de plomo en sangre $< 2$ $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.....	154
Tabla 28:	Análisis univariado del tipo de agua y utilización de recipientes de barro asociados a concentraciones de plomo en sangre $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ frente a concentraciones de plomo en sangre $< 2$ $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.....	156

Tabla 29:	Análisis univariado de las aficiones practicadas por la población de estudio y su asociación a concentraciones de plomo en sangre $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ frente a concentraciones de plomo en sangre $< 2$ $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.....	157
Tabla 30:	Ingesta de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	162
Tabla 31:	Número de raciones y gramos de cada tipo de pescado que la población estudiada refiere consumir mensualmente. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	163
Tabla 32:	Microgramos de mercurio consumidos al mes por la población estudiada Hospital Clínico San Carlos 2008.....	164
Tabla 33:	Concentración de mercurio en sangre de la población estudiada en función del límite establecido por la EPA. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	170
Tabla 34:	Concentración de mercurio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	174
Tabla 35:	Ingesta de metilmercurio de la población estudiada en función del PTWI de la JECFA y el NRC. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=375).....	181
Tabla 36:	Asociación entre la ingesta de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana y los niveles de mercurio en sangre en el grupo de mujeres de la población estudiada en función de la menopausia. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	182
Tabla 37:	Concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) en población adulta. Estudios nacionales e Internacionales.....	197
Tabla 38:	Concentración de mercurio en sangre o cabello en población adulta. Estudios nacionales e Internacionales.....	221

## **FIGURAS**

Figura 1:	Concentración de plomo en la atmósfera de Madrid desde el año 1991 hasta el año 2008.....	16
Figura 2:	Modelo tricompartimental de distribución del plomo.....	27
Figura 3:	Gráfico de dispersión. Representación de los residuos tipificados de la regresión frente a la variable concentración.....	110
Figura 4:	Distribución de la concentración plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	138
Figura 5:	Distribución de la concentración plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) en las población estudiada en función de la menopausia. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	139
Figura 6:	Correlación entre la concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) y la edad en el grupo de hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	141
Figura 7:	Correlación entre la concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) y la edad en el grupo de mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	141
Figura 8:	Distribución de la concentración de plomo de las mujeres de la población estudiada en función de la menopausia y del hábito de fumar. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	145
Figura 9:	Distribución de la concentración de plomo de la población estudiada en función de la utilización de recipientes de barro para guardar alimentos. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	147
Figura 10:	Análisis multivariante de los factores asociados con la presencia de concentraciones de plomo $\geq 2 \mu\text{g/dL}$ en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	158

Figura 11:	Análisis multivariante de los factores asociados con la presencia de concentraciones de plomo $\geq 2$ $\mu\text{g/dL}$ en la población de mujeres estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	160
Figura 12:	Ingesta de mercurio a través del consumo de pescado de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008.....	165
Figura 13:	Consumo mensual de pescado blanco expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008.....	166
Figura 14:	Consumo mensual de pescado azul expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008.....	166
Figura 15:	Consumo mensual de cefalópodos expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008.....	167
Figura 16:	Consumo mensual de marisco expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008.....	167
Figura 17:	Frecuencia de consumo de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	168
Figura 18:	Frecuencia de consumo de pescado en conserva de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	168
Figura 19:	Consumo de atún y bonito (en gramos/mes) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	169
Figura 20:	Porcentaje de mujeres no menopáusicas con concentración demercurio en sangre superior a $5,8$ $\mu\text{g/L}$ según tres grupos de edad ( $\leq 35$ , $35-45$ y $> 45$ años). Hospital Clínico San Carlos 2008...	171
Figura 21:	Distribución de la concentración de mercurio en sangre en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	171

Figura 22:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y la edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	172
Figura 23:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y el número de veces de ingesta de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	175
Figura 24:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y la ingesta de pescado expresada en gramos/mes de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	176
Figura 25:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del pescado. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	176
Figura 26:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del pescado blanco. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	177
Figura 27:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del Pescado azul. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	177
Figura 28:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del Emperador. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	178
Figura 29:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del atún-bonito. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	178
Figura 30:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través de los cefalópodos (pulpo, calamar, sepia). Hospital Clínico San Carlos 2008.....	179
Figura 31:	Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del marisco. Hospital Clínico San Carlos 2008.....	179
Figura 32:	Asociación entre la ingesta de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana y los niveles de mercurio en sangre en el grupo de mujeres de la población estudiada en función de la menopausia y del PTWI del NRC.Hospital Clínico San Carlos 2008.....	182



# **I. INTRODUCCIÓN**





## 1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL

Las actividades humanas han contribuido indudablemente a lo largo de la historia a mejorar nuestra calidad de vida, aunque hay que tener presente que también han provocado alteraciones en el medioambiente y generado residuos contaminantes que ocasionan efectos adversos sobre la salud y sobre el medioambiente.

El plomo se ha utilizado desde la prehistoria. A nivel mundial, se estima que la intensa explotación de las minas de plomo ha liberado unos 300 millones de toneladas de este metal al medio ambiente a lo largo de los últimos cinco milenios, sobre todo en los últimos 500 años. Sin embargo, la exposición ambiental de la población general a este metal era relativamente baja antes de la revolución industrial en el siglo XIX y de la introducción de la gasolina con plomo a principios del siglo XX, que provocó un aumento del consumo mundial de plomo hasta aproximadamente 5,6 millones de toneladas a lo largo del período 1965-1990.

Se estima que la concentración natural, preindustrial, de plomo en sangre en el ser humano, era de aproximadamente 0,016 µg/dL, lo que representa un nivel 625 inferior al nivel de actuación de 10 µg/dL propuesto para los niños por los Centros de Control y Prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC).

Gracias a las campañas de salud pública emprendidas, la liberación de plomo en el medio ambiente ha disminuido en los últimos años en los países desarrollados sobre todo por la prohibición de la adición de plomo a la gasolina. No obstante, tanto la exposición ocupacional como la ambiental siguen constituyendo serios problemas en muchos países en desarrollo, ya que son pocos los que han introducido políticas y normas para reducirla de forma significativa.

Como en el caso del plomo la exposición ambiental de la población general al mercurio era relativamente baja antes de la revolución industrial en el siglo XIX. En la actualidad la contaminación ambiental de mercurio es un problema global, ya que por los movimientos atmosféricos, el mercurio se transfiere desde los focos de contaminación a otras partes del planeta. Se ha observado que incluso las regiones donde se registran emisiones mínimas de mercurio, como el Ártico, se hallan seriamente afectadas debido al transporte transcontinental del mercurio. Los ríos y las corrientes oceánicas también actúan como medios de transporte del mercurio a grandes distancias. Además, una vez depositado en el agua, se transforma en metilmercurio por la acción de determinados microorganismos y se bioacumula en los organismos acuáticos incorporándose en la cadena trófica de alimentos. De esta forma, la dieta se convierte en la principal fuente de exposición al mercurio en la población general, constituyendo un importante problema de salud pública.

Como el problema de la contaminación por mercurio es global las medidas a tomar para disminuir la exposición ambiental a este metal se deben realizar a nivel mundial, reduciendo las emisiones y su uso, promoviendo e investigando alternativas. En la actualidad, esta estrategia es el objetivo de la UE, y de otros países industrializados, aunque otros países en desarrollo no han reducido sus emisiones, sino que las han aumentado en los últimos años.

Tanto el plomo como el mercurio tienen efectos adversos, importantes y documentados sobre la salud humana y el medio ambiente en todo el mundo a dosis cada vez más bajas, afectando tanto a niños como a adultos. Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que en adultos, concentraciones tan bajas de plomo en sangre como 2 µg/dL, muestran una asociación significativa con mortalidad por infarto de miocardio e ictus y con mortalidad por causas generales. Por otra parte se ha observado que dosis relativamente bajas pueden afectar la función cognitiva en adultos. En cuanto al mercurio los efectos perjudiciales del metilmercurio mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido, Sin embargo, también parece ser que tiene efectos adversos en adultos en concentraciones que se creían seguras. Estudios recientes

muestran que en adultos el metilmercurio aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente aumentando el riesgo de infarto agudo de miocardio y de cardiopatía isquémica. El conocimiento reciente de que concentraciones de plomo y mercurio que se creían seguras también producen efectos adversos en las personas adultas hace necesario la realización de programas de biomonitorización de la población que aporten un conocimiento más profundo del medio ambiente y se puedan instaurar nuevas políticas medioambientales que mejoren la calidad de vida y la salud de los ciudadanos.

## 1.1 PLOMO

El plomo se encuentra de forma natural en el medio ambiente, pero las fuentes de contaminación principales son antropogénicas. Los niveles de plomo en el medio ambiente han aumentado más de mil veces en los últimos tres siglos como consecuencia de la actividad humana. El mayor incremento ocurrió entre los años 1950 y 2000 reflejando el gran empleo de la gasolina con plomo en todo el mundo (1).

La toxicidad del plomo sobre la salud es conocida desde la antigüedad, no obstante, el uso indiscriminado del plomo durante el siglo pasado ilustra como el camino que va de la Ciencia a las políticas de Salud Pública es a veces largo y tortuoso.

En el siglo XX, EEUU se convirtió en el principal productor y consumidor de plomo. Los dos usos que constituían la principal vía de exposición en la población general eran la adición de plomo en la gasolina y la utilización de plomo en las pinturas (2).

A principios del siglo pasado, la industria del automóvil era muy competitiva y la compañía General Motors tenía como objetivo la creación de nuevos coches con más potencia. En 1922, Thomas Midgley ingeniero químico de la General Motors, descubre que la adición de plomo a la gasolina como antidetonante, incrementaba el octanaje de la gasolina e incrementaba la eficiencia del motor. Al anunciar su descubrimiento numerosos científicos advirtieron de que el tetraetilo de plomo podía constituir una grave amenaza para la salud humana. Debido al clima de incertidumbre y de desconfianza que se había generado en la población y en la comunidad científica, DuPont y la General Motors deciden financiar una investigación sobre la toxicidad del uso del tetraetilo de plomo y encargan la investigación a la Oficina Federal de Minas (3).

Mientras tanto la General Motors junto con la compañía DuPont ya han contratado a la compañía Standard Oil de New Jersey para producir tetraetilo de plomo y la gasolina con plomo se introduce en el mercado el 1 de Febrero

de 1923. En 1924, DuPont y General Motors crean la Ethyl Corporation para comercializar su producto final (3).

Las continuas declaraciones de la industria sobre la seguridad del tetraetilo de plomo quedan en evidencia con el primer desastre que tiene lugar en los laboratorios de la Standard Oil Company donde se produce el aditivo de plomo. En Octubre de 1924, murieron 5 trabajadores y 35 presentaron síntomas de intoxicación por plomo, temblores, alucinaciones y otros síntomas neurológicos graves. El total de la plantilla contaba con 49 hombres, así pues, el 80% se vieron afectados (3).

Los periódicos día tras día revelaban la existencia de más muertes y enfermos en ésta y otras refinerías y empiezan a llamar a la gasolina “loony gas” (la gasolina loca). La compañía niega continuamente su responsabilidad (2).

A raíz de estas intoxicaciones, la Oficina Federal de Minas expone los datos del estudio financiado por la General Motors. El ataque de científicos, expertos en salud pública y activistas, sobre la calidad e integridad de este informe, fuerza a la Jefatura del Servicio Federal de Sanidad a convocar una conferencia nacional para evaluar la situación del tetraetilo de plomo. La conferencia que tuvo lugar el 20 de Mayo de 1925 comenzó con las declaraciones de la industria que se refirieron al plomo como un *“regalo de Dios”* enfocando todo su discurso en *“la necesidad de la gasolina con plomo para el progreso industrial de América y para la supervivencia de nuestra civilización”*. Gracias a las declaraciones del Prof. Henderson y la Dra. Alice Hamilton, una autoridad en plomo, la Ethyl Corporation anunció al final de la conferencia que suspendía la producción y distribución de gasolina con plomo hasta que se aclarase el asunto. Se organizó un comité de expertos para que llevasen a cabo una investigación. En Junio de 1926 se dieron a conocer los resultados que aunque argumentaban que *“siete meses no eran suficientes para detectar el riesgo, no existían fundamentos para prohibir el uso de la gasolina con plomo siempre que su uso y distribución estuviesen regulados adecuadamente”*. No obstante, concluyeron que *“era necesario que el Gobierno realizase más estudios”*. Sin embargo fueron los científicos de la

Ethyl Corporation los que finalizaron el estudio, concluyendo que no *“había evidencia de la existencia de ningún riesgo”* (2;2).

Sin ningún tipo de regulación, se permite entonces la comercialización de nuevo de la gasolina con plomo. La industria hace grandes esfuerzos para mejorar las condiciones de seguridad en sus refinerías y comienza una campaña comercial intensa para mejorar su imagen.

En 1973, tras la fundación de la Agencia Medioambiental Americana, su primer administrador William D. Ruckelshaus inicia un programa diseñado para reducir el contenido de plomo en la gasolina tras determinar que los aditivos de plomo perjudicaban el rendimiento de los sistemas de control de emisiones instalados en los vehículos de motor y que existía suficiente evidencia científica de que la emisión de plomo de los mismos suponía un riesgo significativo para la salud de las poblaciones urbanas y estableciéndose por primera vez regulaciones del contenido de plomo en la gasolina con fecha de aplicación a partir de Enero de 1975. Estas directivas iban dirigidas a disminuir de forma gradual el contenido de plomo, debiéndose rebajar a 0,5 gramos antes de 1 de Enero de 1979 (4). Sin embargo, en los años 70 el término salud ambiental no había llegado aún a formar parte de la conciencia pública ni médica y no se apreció la importancia del uso de la gasolina con plomo como fuente de exposición al plomo, hasta que a principios de los años 80, los resultados del II NHANES revelaron una disminución de casi un 64% en la concentración de plomo en todos los segmentos de la población, disminución paralela a la disminución de plomo en la gasolina. En 1990, una enmienda del Congreso a la Ley de Aire Limpio prohibió el uso de la gasolina con plomo en los automóviles. Desde el 1 de Enero de 1996 toda la gasolina vendida en EEUU para automóviles es sin plomo (5).

En cuanto a la toxicidad resultante de la utilización de plomo en las pinturas, en las primeras décadas del siglo 20 se empezó a documentar sistemáticamente los peligros del plomo en Australia, Reino Unido y Estados Unidos. En 1904, el pediatra australiano J. Lockhart Gibson, relacionó directamente la pintura a base de plomo con la intoxicación por plomo en los niños, refiriendo específicamente el peligro que suponía para los niños la

utilización de pinturas a base de plomo en el interior de las viviendas (6). En 1908, otro australiano, Jefferis Turner pronunció un discurso presidencial en la sección de enfermedades infantiles del Congreso Médico Australiano en el que refiere que la intoxicación por plomo en los niños sucedía porque el polvo o trocitos de las pinturas se les pegaban en los dedos y se los comían (7). En 1914 los pediatras americanos Henry Thomas y Kenneth Blackfan, describen el caso de un niño de Baltimore que moría por intoxicación por plomo tras la ingesta de pintura a base de blanco de plomo de la baranda de su cuna. En 1917 Blackfan revisa la literatura existente y destaca otros casos similares en los que también ingerían la pintura de las cunas (8). A mediados de los años 20, existía ya una amplia evidencia científica de la toxicidad del plomo para los niños, pintores y otros trabajadores que utilizaban el plomo, así como del peligro de su acumulación en el organismo, la especial vulnerabilidad de los niños y el daño que causaba en el sistema nervioso en particular.

En otros países como Francia, Bélgica y Austria en 1909, Túnez y Grecia en 1922, Checoslovaquia en 1924, Inglaterra y Suecia en 1926, Polonia en 1927, España en 1928, Yugoslavia en 1931 y Cuba en 1934, se toman medidas y se establecen prohibiciones o restricciones sobre el uso de blanco de plomo en el interior de las viviendas. Sin embargo en EEUU, aunque se reconoce la toxicidad del mismo, la industria no hace nada para desalentar el uso de pinturas a base de plomo, de hecho hizo todo lo contrario, fundó la Lead Industrial Association (LIA) en 1928 para promover el uso del plomo a través de enérgicas campañas publicitarias. El niño holandés (the Dutch Boy logo) de la Compañía Nacional de Plomo (CNP) era parte esencial de la estrategia de marketing de la compañía. Para la CNP los niños eran el primer objetivo de las campañas publicitarias y utilizó el niño holandés para promover el uso de plomo en las habitaciones de los niños (8).

En diciembre de 1943, el pediatra Randolph Byers y la psicóloga Elisabeth Lord publican un artículo en el American Journal of Diseases of Children en el que describen una serie de casos de niños con intoxicación con plomo cuya recuperación se acompañaba de secuelas permanentes como trastornos de la conducta o déficit intelectual. Antes de la realización de este

estudio, se creía que la evolución de la intoxicación por plomo conducía sólo a dos posibles resultados, la muerte o la recuperación total sin secuelas (9)

La reacción inicial de la LIA fue cuestionar la fiabilidad de los datos de Byers y Lord y cuando la posición de la LIA era ya insostenible, decidieron iniciar en 1945 una campaña para contrarrestar *“la desinformación médica y pública que está promoviendo los prejuicios actuales contra el plomo.....El problema se ha vuelto más serio en los últimos cinco años debido a la creciente propaganda anti-plomo y a una investigación médica sin rigor científico que se ha introducido en los anales de la medicina y ha conducido a que muchos médicos y hospitales asuman posiciones erróneas con respecto a la intoxicación por plomo”*. En 1946 su situación no mejoró pero en 1952 continuaban promoviendo el uso de blanco de plomo tanto en interiores como exteriores.

Llegaron incluso a culpabilizar a los padres de las víctimas por no tener la pintura en buen estado o por no aportarles una buena nutrición o el suficiente afecto lo que hacía que los niños “picotearan” las paredes. Sin embargo debido al coste que suponía el establecimiento de una normativa, por los posibles litigios de una industria que no cedía, no fue hasta 1977 que la Consumer Product Safety Comision dictaminó que las pinturas utilizadas en el interior de las viviendas no podían contener más de 0,06% de plomo por peso seco a partir del 27 de febrero de 1978 (8;10).

A medida que estas dos importantes fuentes de exposición desaparecen, la concentración de plomo en la población disminuye y el nivel considerado tóxico también se reduce. En 1960, únicamente se consideraban tóxicos niveles por encima de 60 µg/dL. Sin embargo, este valor se revisó varias veces en las siguientes décadas, en base al constante aumento de evidencia epidemiológica que demostraba efectos adversos del plomo sobre el neurodesarrollo de los niños, incluyendo reducción en la puntuación del cociente intelectual y problemas de aprendizaje con concentraciones cada vez más bajas. Así, tras la publicación de varios de estos estudios, en 1978 el CDC establece el nivel de toxicidad en 30 µg/dL. En 1985 reduce el nivel a 25 µg/dL (11). En 1991 el CDC lleva a cabo una reevaluación minuciosa de la literatura



existente y reduce nuevamente el nivel tóxico a 10 µg/dL y además elabora guías de prevención e intervención (12). En agosto del 2005 el CDC establece que existe evidencia de que niveles de plomo en sangre inferiores a 10 µg/dL también se asocian a efectos adversos en los niños como déficit intelectual, trastornos en la audición, lenguaje, déficit de atención y comportamiento antisocial, aunque decide mantener el nivel de 10 µg/dL como nivel de actuación (13) ya que consideran que no existen intervenciones clínicas que disminuyan los niveles de plomo en los niños con concentraciones de plomo por debajo de 10 µg/dL o que reduzcan el riesgo de efectos adversos en el desarrollo. Además, la diferente metodología que se utiliza en la medición del plomo, aumenta la inexactitud cuando las concentraciones de plomo son inferiores a 10 µg/dL, aparte de que no existe evidencia de que exista un umbral seguro para el plomo, de manera que cualquier decisión para establecer un nuevo nivel de actuación sería arbitrario y se desconocen los beneficios que ello proporcionaría (14).

El hecho de que se haya tardado tanto tiempo en estimar las relaciones dosis-respuesta en el caso de la toxicidad del plomo se debe entre otras causas, a que con frecuencia las concentraciones de plomo de los niños elegidos como controles no expuestos eran, según los conocimientos actuales, lo suficientemente altas para causar toxicidad. Cuando aproximadamente el 90% de los niños tenían niveles de plomo por encima de 10 µg/dL, era difícil diseñar un estudio para determinar si concentraciones superiores a 10 µg/dL se asociaban a efectos adversos. Irónicamente fueron las restricciones a los usos del plomo, lo que aceleró el progreso en la identificación de efectos adversos del plomo con concentraciones que se consideraban seguras sólo hacía unos años antes (10).

También en adultos, estudios realizados en las últimas décadas han mostrado efectos adversos del plomo con concentraciones cada vez más bajas. Los resultados del Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) muestran una asociación significativa entre mortalidad por infarto de miocardio e ictus y niveles de plomo  $\geq 2$  µg/dL, además de una asociación significativa con mortalidad por causas generales por lo que la exposición ambiental al plomo incluso a niveles bajos es un determinante de

mortalidad cardiovascular en la población general (15). Además del riesgo cardiovascular numerosos estudios han manifestado la preocupación de que el plomo a dosis relativamente bajas pueda afectar la función cognitiva en adultos (16).

Desde la introducción de la gasolina sin plomo los niveles de plomo atmosférico en España han disminuido en más de un 95%. Sin embargo, el plomo no se degrada, por lo que los millones de toneladas de plomo lanzadas al aire por el uso de la gasolina con plomo han contaminado los suelos, especialmente en las áreas urbanas y continúa siendo una fuente de exposición a tener en cuenta.

El plomo se acumula principalmente en los huesos y puede constituir una fuente de exposición endógena. Cualquier situación que curse con un aumento de la resorción ósea, como la osteoporosis (17), el embarazo o la lactancia (18), provocaría la consiguiente liberación de plomo del hueso que pasaría a la sangre. Un grupo especialmente vulnerable, serían las personas mayores de 65 en las que la exposición ambiental al plomo ha sido continua y elevada durante casi 50 años (16).

Todos estos datos sugieren que probablemente no exista un umbral de plomo seguro para la salud y debido a las múltiples fuentes de exposición al plomo todavía existentes en la población general, sigue siendo un problema de salud pública.

### **1.1.1 FUENTES DE EXPOSICIÓN**

Las condiciones de ductilidad y maleabilidad del plomo han hecho que este metal haya sido utilizado por el hombre desde la más remota antigüedad. Sin embargo, la amplia utilización del plomo en el ámbito del trabajo constituye la principal fuente de exposición al plomo y comporta un grave e importante riesgo para la salud de los trabajadores.

No obstante, la toxicidad del plomo no sólo se extiende a los ambientes laborales en que se utiliza este metal, sino que llega también a ser un elemento importante de contaminación ambiental y de exposición en la población general.

Los compuestos de plomo pueden ser inorgánicos u orgánicos. El plomo inorgánico lo forman diversas sales y óxidos del metal, siendo la principal fuente de plomo industrial y comercial, el carbonato, el sulfuro, el sulfato y el óxido de plomo. Entre los compuestos orgánicos, el más importante desde el punto de vista epidemiológico es el plomo tetraetilo y el plomo tetrametilo (19)

#### **1.1.1.1 EXPOSICIÓN LABORAL**

El plomo (Pb) tiene múltiples aplicaciones en la industria (metalurgia, construcción y demolición, incineradoras, plásticos, fundiciones, fabricación de explosivos, baterías, pinturas, alfarería y cerámica) y se utiliza tanto en forma sólida como líquida, generando polvo, humos o vapores, que constituyen una fuente de exposición laboral y de contaminación ambiental (1)

En la orden del 9 de Abril de 1986 se aprobó el reglamento para la prevención de riesgos y protección de la salud de los trabajadores por la presencia de plomo metálico y sus compuestos iónicos en el ambiente de trabajo (20). Esta norma se insertaba en el cumplimiento del programa de acción de las Comunidades Económicas Europeas en materia de salud y seguridad en los lugares de trabajo y establecía un conjunto de medidas de derecho necesario sobre evaluación, corrección, control y prevención de los

riesgos de exposición profesional derivados de la presencia de plomo y sus compuestos iónicos.

Esta orden quedó derogada por el Real decreto 374/2001 de 6 de Abril sobre *la protección de la salud y protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo* (21), en el que el valor límite biológico de concentración de plomo en sangre se mantiene en 70 µg/dL, pero se baja a 40 µg/dL el nivel de plomo en sangre a partir del cual se debe proceder a vigilancia médica.

El valor límite ambiental de plomo se mantiene en 150 µg/m<sup>3</sup> y se indica que debe procederse a la vigilancia médica cuando se esté expuesto a una concentración de plomo en aire que rebase los 75 µg/m<sup>3</sup>, calculados de forma ponderada con respecto al tiempo para un período de referencia de cuarenta horas semanales (21)

El protocolo de vigilancia de los trabajadores expuestos al plomo del ministerio de Sanidad y Consumo (19) comprende la valoración ambiental y un examen médico inicial. Del análisis conjunto de ambas valoraciones se determina el riesgo a que está sometido el trabajador, siendo éste el parámetro que marca la frecuencia con la que se han de establecer los distintos controles tanto biológicos como ambientales de ese puesto de trabajo concreto. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia expuestas serán siempre separadas del puesto de trabajo.

En EEUU, la Occupational Safety and Health Administration (OSHA), también establece unos niveles de acción muy elevados, 50-60 µg/dL. Sin embargo, estudios realizados en las últimas décadas han mostrado efectos adversos del plomo con concentraciones cada vez más bajas. Existe suficiente evidencia científica que confirma los efectos cardiovasculares (22), renales (23), cognitivos (16), y sobre la reproducción, con concentraciones de plomo en sangre menores de 40 µg/dL, por lo que la Association of Occupational and Environmental Clinics ha solicitado la ayuda a un subgrupo independiente de un panel de expertos para que en base a la literatura existente proponga unas nuevas recomendaciones. Este grupo sugiere unos niveles de intervención

mucho más bajos que los niveles de acción actuales (24). Recomiendan la retirada del puesto de trabajo si la concentración de plomo en sangre supera los 30 µg/dL o si dos mediciones sucesivas separadas con un intervalo de tiempo de 4 semanas son iguales o superiores a 20 µg/dL. Entre 10 y 19 µg/dL recomiendan control trimestral de indicadores biológicos y control semestral si la concentración de plomo en sangre es igual o inferior a 10 µg/dL. La información proporcionada por este grupo de expertos sugiere que se deberían reevaluar los niveles de acción actuales, es decir, los niveles de plomo en sangre a partir de los cuales debe adoptarse una vigilancia biológica en los trabajadores.

#### 1.1.1.2 EXPOSICIÓN EN POBLACIÓN GENERAL

Las fuentes de exposición principales a plomo en la población general son el agua procedente de tuberías con plomo y el uso de vasijas de barro vidriada con plomo en la preparación o almacenamiento de alimentos.

Además existen otras fuentes de exposición importantes como la inhalación de partículas de polvo en las viviendas antiguas con pintura en mal estado, el consumo de vino, especialmente el casero y la utilización de municiones de plomo

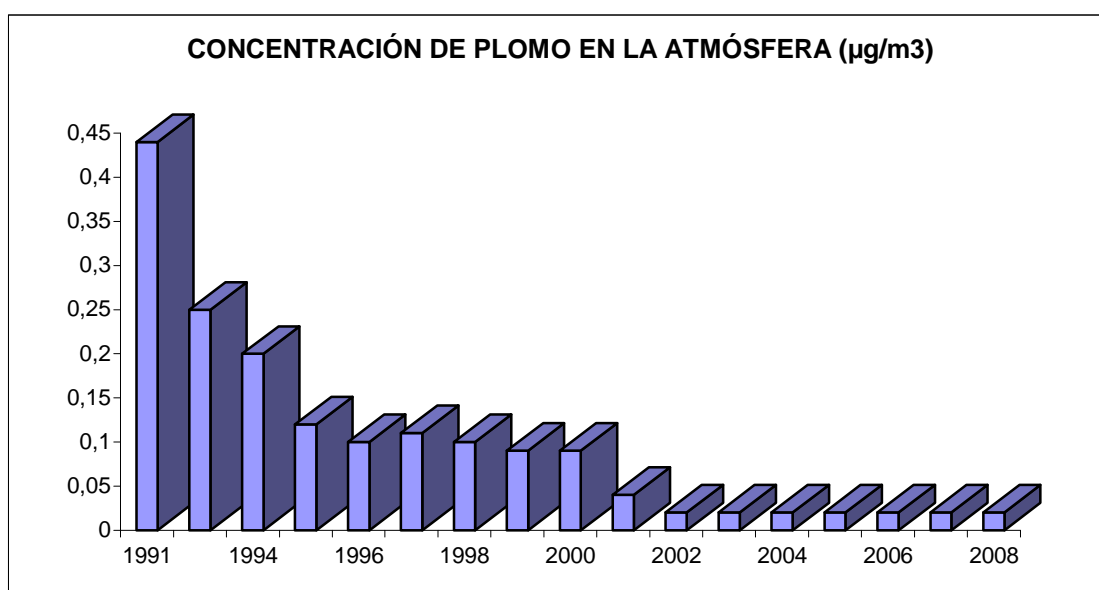
Sin olvidar que otra contribución considerable es la procedente de la utilización de la gasolina con plomo que ha contaminado los suelos, especialmente en las áreas urbanas.

##### **a) Gasolina**

En España en 1989 se introduce la gasolina sin plomo, definida como aquella con una concentración de plomo inferior a 0,013 g/L (25;26). Sin embargo el descenso de la concentración de plomo en las gasolinas con plomo es gradual. El Real Decreto 1485/1987 de 4 de diciembre, mantiene el contenido de plomo máximo en las gasolinas con plomo en 0,4 g/L. Desde mediados de los años 80 hay un interés manifiesto en reducir el contenido en

plomo de la gasolina y a propuesta del Ministerio de Industria y Energía, se decide en el Real Decreto 1513/1988, (27) que el contenido máximo en plomo de las gasolinas quede modificado a 0,15 g/L partir del 1 de Junio de 1991, que era el nivel mínimo entre los aceptados en la CEE. En el año 1999 el Real Decreto 1728/1999 (28) rebaja el contenido máximo de plomo de las gasolinas sin plomo a 0,005 g/L. La prohibición total de la comercialización de gasolina con plomo tiene lugar en el año 2001 ya que el REAL DECRETO 785/2001, de 6 de julio, (29) adelanta la prohibición de comercialización de las gasolinas con plomo a Agosto 2001.

En la figura 1 se puede observar el descenso de la concentración de plomo en la atmósfera en Madrid (30;31)



**Figura 1. Concentración de plomo en la atmósfera de Madrid desde el año 1991 hasta el año 2008.**

### ***b) Pinturas***

Desde la prohibición del uso de tetraetilo de plomo en la gasolina, la principal vía de *inhalación* en la población general es la de partículas de polvo en las viviendas antiguas con pintura en mal estado.

Desde el 1 de Noviembre de 1928 mediante el Real Decreto de 19 de Febrero de 1926 (32) quedó prohibido en España el empleo de la cerusa, del sulfato de plomo y de todos los productos que contenían estos pigmentos en los trabajos de pintura interior de los edificios. Sin embargo quedaban excluidos los trabajos de exterior, establecimientos industriales y la pintura decorativa.

El 28 de Mayo de 1931 se emite un nuevo decreto sobre la prohibición de plomo y sus compuestos en la pintura. Aún así se siguió utilizando hasta que la directiva del año 1991 (33) prohibió de nuevo su uso, sin embargo, hoy en día sigue sin estar prohibido el uso de plomo en pinturas de exteriores como el minio de plomo (óxido de plomo) o su uso en pinturas decorativas o artísticas, por lo que las pinturas con plomo continúan constituyendo una fuente de exposición en población general.

### **c) Agua**

El agua procedente de las tuberías con plomo constituye una importante fuente de exposición en viviendas construidas antes de 1975. En España, las tuberías de plomo se utilizaron ampliamente en las viviendas construidas antes de los años 50. Después su utilización fue disminuyendo gradualmente hasta los años 80, cuando prácticamente se abandonó su uso. El Real decreto 140/2003 (34) establece que el contenido máximo de plomo en el agua fijado en 50 µg/L hasta el 31 de diciembre de 2003 se debe rebajar a 25 µg/L antes de diciembre de 2013 y que a partir del 1 de enero de 2014 no deberá superar los 10 µg/L.

El agua que es ácida o blanda, y especialmente si está caliente, puede liberar gran cantidad de plomo de las tuberías, principalmente en aquellas en las que el agua permanece estancada por largo tiempo. En contraste, el agua dura contiene cationes carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) que, junto con el oxígeno, forman una capa insoluble de  $\text{PbCO}_3$  en la superficie de la tubería, lo que evita que el metal se disuelva en el agua cuando ésta pasa a través de la tubería.

#### ***d) Vinos y alimentos***

El Reglamento (CE) N° 1881/2006 de la Comisión de 19 de Diciembre de 2006 fija el contenido máximo en los productos alimenticios (35). El contenido mayor de plomo se encuentra en el vino, los productos de la caza y algunos pescados. En el vino, el límite está fijado en 0,2 mg/L. España es un país con una gran tradición de consumo de vino siendo la tasa interanual per cápita a junio de 2008 de 18,57 litros (consumo doméstico y extradoméstico), según los últimos datos del Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (36), por lo que el consumo de vino, especialmente el casero, puede constituir también una importante fuente de exposición.

#### ***e) Recipientes recubiertos de esmaltes plomados***

La mayor parte de la contaminación de alimentos con plomo se origina durante el procesamiento de los mismos. El uso de vasijas de barro vidriada con plomo en la preparación o almacenamiento de alimentos causa la disolución y transferencia a los alimentos de cantidades variables de este metal, pudiendo llegar a ser considerables, sobre todo, cuando se trata de alimentos ácidos.

En España existe una directiva europea de 15 de octubre de 1984 (84/500/CEE) (37) relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre objetos de cerámica destinados a entrar en contacto con productos alimenticios, en la que se establecen unos límites para la cantidad de plomo cedida por los objetos de cerámica. Sin embargo, en España se utilizan todavía para hacer escabechados y encurtidos, recipientes y utensilios de cocina recubiertos de esmaltes plomados, cuyo contenido supera en muchas ocasiones los límites establecidos, por lo que la utilización de vasijas de barro o cerámica antiguas constituyen una importante fuente de exposición.



#### ***f) Municiones con plomo***

El REAL DECRETO 581/2001 (38), de 1 de junio, prohíbe la tenencia y el uso de municiones que contengan plomo para el ejercicio de la caza y el tiro deportivo cuando estas actividades se ejerzan en zonas húmedas del territorio español que estén incluidas en la Lista del Convenio relativo a Humedales de Importancia Internacional y zonas húmedas que sean objeto de protección conforme a cualquiera de las figuras de espacios naturales protegidos legalmente establecidas. Este Real decreto se aprobó ya que numerosos estudios internacionales y nacionales indicaban que la intoxicación por plomo era responsable de una creciente mortalidad de aves acuáticas, debido a la ingestión por éstas de perdigones procedentes de las actividades de la caza y el tiro deportivo. Además, el impacto de la intoxicación por perdigones de plomo en las aves acuáticas era especialmente acusado en las zonas húmedas de nuestro territorio, estimándose que cada año se producía una elevada mortandad de ejemplares por dicha causa, que era especialmente grave en el caso de algunas de las especies afectadas por estar incluidas en el Catálogo Nacional de Especies Amenazadas.

Sin embargo, fuera de los humedales, la utilización de municiones de plomo sigue permitida, por lo que por un lado se ven expuestos al plomo los cazadores al ingerir las piezas contaminadas cazadas por ellos con municiones con plomo y por otro lado son una fuente de exposición para la población general por la contaminación que ocasionan en el aire, el agua y el suelo.

#### ***g) Remedios caseros***

Algunos remedios caseros utilizados en otros países pueden constituir una fuente de exposición importante al plomo. Entre los más utilizados se encuentran la greta, el azarcón el Pay-loo-ah y el Hai Ge Fen.

La greta y el azarcón son dos polvos a base de óxido de plomo de color amarillo y naranja respectivamente, que se utilizan como remedios populares sobre todo en México para la indigestión. El azarcón también es conocido como Rueda, Coral, Alarcón y Liga.

El Pay-loo-ah es un polvo rojizo con alto contenido en plomo que se utiliza como remedio popular para tratar la fiebre y erupciones de la piel en el Sureste de Asia.

El Hai Ge Fen (*Concha cyclinae sinensis*) es un remedio Chino derivado de conchas de almejas pulverizadas con alto contenido en plomo.

#### ***h) Hennas y kohl***

La henna es una planta (*Lawsonia inermis*) de flores blancas, pequeñas y olorosas que crece en climas cálidos, de ahí que podamos encontrarla en países como India, China, Marruecos y Egipto. Sus hojas se recogen, se ponen a secar y se trituran hasta convertirlas en fino polvo que se utiliza para teñir el cabello y para realizar tatuajes. Algunas preparaciones de henna se fortalecen con otras hierbas o compuestos químicos para proporcionar un color más intenso. Se suele añadir sulfuro de mercurio, sulfato de plomo, carbonato de plomo o acetato de plomo. Se ha analizado el contenido de plomo de diferentes hennas procedentes de diferentes países y su contenido en plomo varía entre 2,2 y 6,5  $\mu\text{g/g}$  siendo el contenido mayor en las hennas a las que se añadía compuestos de plomo, donde el contenido del mismo alcanzaba los 20  $\mu\text{g/g}$  (39).

El kohl está compuesto de sulfato de plomo. Dependiendo de la pureza del Kohl el contenido de plomo puede variar de un 54 a un 89% (39).

En España, las hennas que se comercializan tienen un contenido bajo de plomo ya que al igual que en el resto de los tintes capilares, no está permitido que el contenido de acetato de plomo añadido sea superior a un 0,6% (p/v) (40). Sin embargo, existen algunos comercios marroquíes, pakistaníes e indios en los que se venden hennas y kohl importados por ellos mismos, con contenidos de plomo superiores a lo permitido, por lo que la población general puede entrar en contacto con el plomo mediante esta fuente de exposición. Además de que los inmigrantes, especialmente las mujeres, los utilizan con normalidad.

## 1.1.2 TOXICOCINÉTICA

### 1.1.2.1 ABSORCIÓN

El plomo es absorbido por inhalación, por ingestión y a través de la piel. La vía de ingreso, el tamaño de la partícula y el tipo de compuesto de plomo (orgánico o inorgánico), determinan la concentración y la posibilidad de difusión del plomo hacia el organismo. Además, la absorción del plomo depende de factores propios del organismo tales como la edad, el estado fisiológico y la integridad de los tejidos.

#### ***a) Inhalación***

El plomo inorgánico presente en el aire ambiental consiste en aerosoles de partículas que pueden depositarse en el tracto respiratorio al inhalarse. La cantidad y los patrones de deposición de las partículas de los aerosoles en las vías respiratorias va a depender del tamaño de las partículas inhaladas, el patrón de respiración (por la nariz o por la boca) y de la velocidad del flujo del aire en el tracto respiratorio. A su vez, la absorción del plomo depositado depende también del tamaño de las partículas y su solubilidad y de su localización dentro del tracto respiratorio. Así, las partículas con un diámetro mayor a 2,5  $\mu\text{m}$  se depositan en las vías respiratorias recubiertas de células ciliadas (región nasofaríngea y traqueobronquial) y el sistema mucociliar puede transportarlo hacia la faringe y ser deglutido. Las partículas pequeñas (<1  $\mu\text{m}$ ), pueden alcanzar la región alveolar y ser absorbidas y pasar a la sangre tras su disolución en el líquido extracelular o ingeridos por las células fagocíticas.

Tras la inhalación de tetraetilo de plomo, el 37% se deposita inicialmente en el tracto respiratorio, de los cuales el 20% es exhalado en las siguientes 24 horas. Una hora después de la exposición, aproximadamente el 50% se encuentra en hígado, el 5% en el riñón y el resto se distribuye ampliamente por todo el organismo (1)

## ***b) Ingestión***

Las partículas de polvo de plomo son ingeridas directamente a través de las manos, alimentos, bebidas o cigarrillos contaminados. En población general, constituye la principal vía de entrada de plomo en el organismo. Hay también un porcentaje de plomo que después de haber sido inhalado es posteriormente vertido al tubo digestivo por los mecanismos de aclaramiento pulmonar.

La absorción gastrointestinal del plomo inorgánico tiene lugar principalmente en el duodeno y se halla influenciada por el estatus fisiológico del individuo expuesto (edad, ayuno, niveles de calcio y hierro) y por las características fisicoquímicas del plomo ingerido (tamaño de las partículas, solubilidad, especie, etc). La absorción de plomo también varía en función de la dosis de plomo ingerida.

Los principales factores que influyen en la absorción del plomo a nivel gastrointestinal son:

- **Edad**

La absorción gastrointestinal de compuestos de plomo solubles (cloruro, acetato o nitrato de plomo) parece ser que es mayor en niños que en adultos. En estudios realizados se ha estimado que en los niños la absorción es aproximadamente del 40-50% del plomo ingerido, mientras que en adultos el porcentaje de absorción oscila entre un 3-10% (1). Esta diferencia puede deberse a la mayor densidad de transportadores de proteínas a nivel intestinal durante los períodos de crecimiento (41).

- **Ayuno**

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal disminuye la absorción de plomo. En adultos, la absorción de plomo puede aumentar hasta un 63% si es ingerido en situación de ayuno (1). En niños este aumento puede ser incluso mayor e incluso en períodos de ayuno más cortos, ya que tienen un

vaciamiento gástrico más rápido que los adultos, por lo que es importante que los niños no espacien mucho las comidas (42).

#### ▪ **Nutrición**

La absorción gastrointestinal del plomo depende del status de micronutrientes en el lumen intestinal.

La deficiencia de calcio aumenta la absorción intestinal de plomo, ya que ambos compiten por sitios de unión similares en las proteínas de la mucosa intestinal. Además, existe otro mecanismo por el que la absorción de plomo se puede incrementar cuando hay una deficiencia de calcio. Cuando los niveles de calcio están bajos, aumenta la concentración de 1,25-dihidroxitamina D, para estimular la absorción intestinal de calcio y la síntesis de calbindina-D, que es una proteína de unión al calcio y el plomo. De manera que la vitamina D no sólo incrementa la absorción de calcio y fósforo, sino que también aumenta la absorción del plomo (41).

La deficiencia de hierro durante períodos de rápido crecimiento como en la infancia también aumenta la absorción gastrointestinal de plomo.

El zinc también parece tener cierta influencia sobre la absorción del plomo ya que varios estudios han mostrado que a medida que el contenido en zinc de la dieta aumenta, la absorción de plomo y su consiguiente toxicidad disminuyen, lo que indica que el zinc ejerce su efecto con relación al plomo a nivel gastrointestinal (41).

#### ▪ **Dosis ingerida**

Se ha observado en numerosas ocasiones que existe una relación no lineal entre la concentración de plomo en la sangre y la ingesta de plomo en humanos lo que sugiere la existencia de un mecanismo de absorción saturable en el proceso de distribución de plomo en los seres humanos. Sin embargo, se desconoce la dosis a partir de la cual la absorción se ve limitada.

### ***c) A través de la piel***

La absorción a través de la piel de los compuestos de plomo inorgánico es mucho menos importante que la vía inhalatoria u oral. Aunque algunos estudios han cuantificado la absorción dérmica de plomo inorgánico, su contribución a la sobrecarga corporal de plomo en los humanos aún se desconoce.

El plomo tetraetilo y el plomo tetrametilo, debido a su carácter hidrófilo y liposoluble penetran con facilidad a través de la piel, siendo una importante vía de entrada del plomo en el organismo (19).

#### **1.1.2.2 DISTRIBUCIÓN**

El patrón de distribución de plomo es independiente de la ruta de absorción, siendo además similar en los niños que en los adultos, excepto que en estos últimos la cantidad de plomo acumulada en el hueso es mayor.

La concentración de plomo en sangre varía considerablemente con la edad, el estado fisiológico (embarazo, lactancia, menopausia) y los factores de exposición al plomo. La vida media del plomo en sangre, en adultos, es aproximadamente 30 días. El plomo en sangre se halla principalmente en los hematíes (99%), unido más a las proteínas intraeritrocitarias que en la membrana del hematíe. Aproximadamente el 40-75% del plomo en el plasma se halla unida a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. También puede unirse a la gammaglobulina y a compuestos sulfídricos de bajo peso molecular (cisteína, homocisteína).

El contenido de plomo en hueso aumenta con la edad a lo largo de la vida. En los niños aproximadamente un 73% del contenido de plomo en el organismo se halla en el hueso, aumentando este porcentaje al 94% en la edad adulta. Este depósito de plomo en los huesos colabora en el

mantenimiento de las concentraciones de plomo en sangre mucho tiempo después de que haya cesado la exposición. El plomo no se distribuye uniformemente en el hueso. Se acumula principalmente en las regiones que tienen mayor calcificación activa en el momento de la exposición. Durante la infancia y la niñez, la calcificación más activa tiene lugar en el hueso trabecular, mientras que en la edad adulta la calcificación se produce en los sitios de remodelación ósea tanto en hueso trabecular como cortical. Además dentro del hueso trabecular y cortical existen dos compartimentos fisiológicos. En uno de los compartimentos el plomo es inerte y tiene una vida media de varias décadas y el otro compartimento, lábil, permite el mantenimiento del equilibrio del plomo entre el hueso y la sangre y los tejidos blandos. El contenido de plomo en el hueso contribuye en un 40-70% al plomo de la sangre (43).

Aunque en los niños la tasa de formación ósea es muy elevada y la captación de plomo circulante muy rápida, el contenido de plomo en el hueso es menor que en los adultos (73% del plomo del organismo) porque la tasa de resorción ósea también es más alta y se recicla a otros compartimentos con más facilidad. En general, la tasa de recambio óseo disminuye con la edad, dando lugar a un aumento de la concentración de plomo en los adultos. Sin embargo, en algunos huesos, como el fémur y la cadera, el incremento del contenido de plomo alcanza una meseta en la edad media de la vida para ir disminuyendo posteriormente. Esta reducción es más pronunciada en las mujeres asociándose a la menopausia. Se ha observado en estudios epidemiológicos un aumento de la concentración de plomo en sangre tras la menopausia asociándose a una disminución de la densidad ósea. La osteoporosis produce un aumento de la resorción ósea con la consiguiente liberación del plomo del hueso (17). Además, durante el embarazo y la lactancia, la resorción ósea temporal constituye una fuente de exposición endógena significativa para la madre, el feto en desarrollo, ya que atraviesa la barrera placentaria, y pasa a la leche materna exponiendo al lactante a plomo (18;44). Sin embargo, la suplementación con calcio se ha asociado con una reducción moderada de la concentración de plomo, cuando se administra durante el embarazo y la lactancia(45). Este efecto probablemente se deba a

una supresión de la resorción ósea junto a una disminución de la absorción intestinal del plomo ingerido.

Además, el plomo se distribuye ampliamente en los tejidos blandos. El contenido relativo de plomo en los tejidos blandos, expresado como porcentaje del contenido total de plomo en los tejidos blandos es: hígado (33%), músculo esquelético (18%), piel (16%), tejido conectivo (11%), grasa (6,4%), riñón (4%), pulmón (4%), aorta (2%) y cerebro (2%) y otros tejidos (<1%) (1).

#### 1.1.2.3 EXCRECIÓN

Independientemente de la ruta de exposición, el plomo absorbido se excreta principalmente en orina y heces y en menor cantidad por sudor, saliva, pelo, uñas y leche materna.

#### 1.1.2.4 MODELO FARMACOCINÉTICO DEL PLOMO

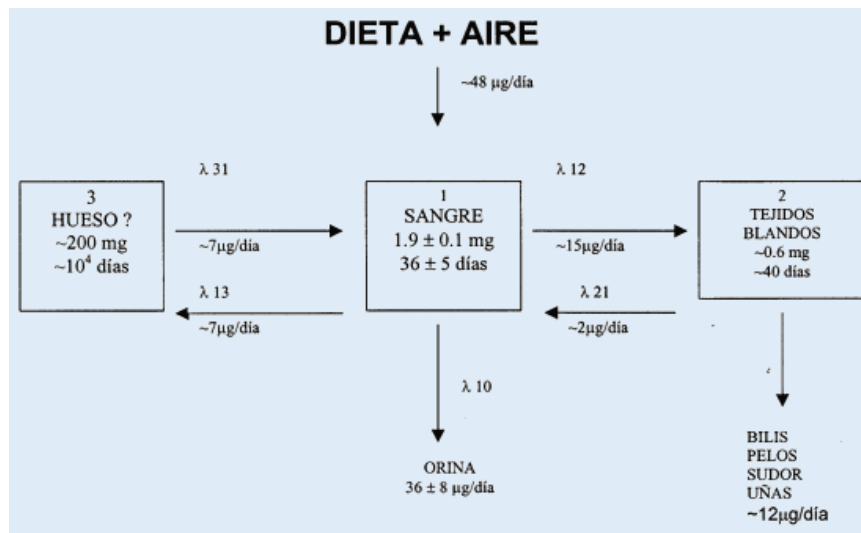
El plomo absorbido se distribuye y acumula en el organismo siguiendo distintos esquemas según los autores que se estudien. De todos los modelos propuestos el más aceptado es el sistema de intercambio del plomo en el organismo propuesto por Rabinowitz et al, en 1976 (46), que sigue vigente, en el que se propone un modelo tricompartimental: sangre, tejidos, blandos y esqueleto, que se muestra en la figura 2.

Una vez absorbido el plomo, éste pasa a la sangre dónde está representado el 2% de contenido total de plomo en el organismo. En las personas no expuestas, este plomo puede alcanzar cifras de 1,7-2 mg, con una vida media de aproximadamente 28-38 días. Este compartimento se encuentra en contacto directo con las vías de absorción antes comentadas, y con los otros dos compartimentos, con los que mantiene una situación de equilibrio.

El segundo de los compartimentos se encuentra representado por los tejidos blandos. El plomo presente en estos órganos puede alcanzar valores de 0,3-0,9 mg, con una vida media algo superior al que se encuentra en el compartimento sanguíneo.



El tercer compartimento lo constituye el hueso, en donde prácticamente se encuentra el 90% del plomo almacenado en el organismo y tiene una vida media de unos 30 años



**Figura 2. Modelo tricompartimental de distribución del plomo. Fuente: Rabinowitz et al (1976) Kinetic Analysis of Lead Metabolism in Healthy Humans. J. Clin. Invest. 58:260-270**

### **1.1.3 EFECTOS SOBRE LA SALUD**

La dosis tóxica definida para el plomo ha ido descendiendo a lo largo del tiempo. Sin embargo, parece ser que no existe un umbral seguro para el plomo.

La toxicidad del plomo puede alcanzar potencialmente a cualquier sistema u órgano del cuerpo humano, aunque los sistemas nervioso, cardiovascular, renal y hematológico son los principalmente afectados.

#### **1.1.3.1 EFECTOS NEUROLÓGICOS**

Los efectos neurológicos y neuroconductuales del plomo son muy variados y pueden aparecer con niveles entre 40 y 120 µg/dL. Estos efectos incluyen: dolor de cabeza disminución de la libido, depresión/cambios de estado de ánimo, disminución de los tiempos de reacción, mareos, fatiga, problemas de concentración, impotencia, irritabilidad, letargo, malestar general, debilidad, parestesias, etc. Además, a partir de 100 µg/dL, puede aparecer encefalopatía, que es el efecto neurológico más severo de una intoxicación por plomo y que puede preceder a la muerte.

Sin embargo, numerosos estudios realizados en las últimas décadas han mostrado efectos adversos del plomo en la función cognitiva con concentraciones cada vez más bajas.

Shih y colaboradores han realizado una revisión exhaustiva tanto en adultos expuestos laboralmente al plomo en la actualidad o en el pasado, como en adultos ambientalmente expuestos y han concluido que existe evidencia suficiente de una asociación entre exposición al plomo y deterioro de la función cognitiva en adultos(16). Las áreas cognitivas estudiadas fueron la memoria y habilidad visual y espacial, la velocidad motora y psicomotora, destreza manual, atención, ejecución y fuerza motora periférica. Revisaron los resultados procedentes de los artículos publicados de dos grandes estudios, Normative Aging Study (NAS) y del Baltimore Memory Study y de varios estudios de residentes cerca de fundiciones de plomo y de trabajadores expuestos y concluyeron que la asociación entre concentración de plomo en sangre y función cognitiva es más pronunciada en los grupos con exposición

laboral actual (47;48), mientras que la asociación entre plomo en hueso y disminución de la función cognitiva es más evidente en grupos con exposición laboral en el pasado (49) y en los ambientalmente expuestos (50).

En uno de estos estudios, Wright y colaboradores midieron en los sujetos participantes del Normative Aging study, estos biomarcadores de exposición al plomo y valoraron la puntuación en el Mini-Mental Status Exam (MMSE) y hallaron una asociación inversa entre la concentración de plomo en hueso y sangre y la función cognitiva en gente mayor, incluso con concentraciones de plomo en sangre tan bajas como 4,5 µg/dL y en tibia de 18,7µg/g (51). Se ha observado que existe una fuerte asociación entre la concentración de plomo en sangre y la función cognitiva comparable con la influencia que ejerce la edad sobre esta última. En trabajadores expuestos se ha observado que un incremento de 5 µg/dL en la concentración de plomo en sangre era equivalente a un aumento de 1,05 años (52).

El contenido de plomo en el hueso aumenta con la edad, siendo mayor en los individuos que han estado laboral o ambientalmente más expuestos. El plomo que se encuentra depositado en los huesos no es dañino directamente para el sistema nervioso central, además de que la mayor parte del daño estructural y neuroquímico seguramente se ha producido durante una exposición previa. Sin embargo, el plomo del hueso puede constituir una fuente endógena de plomo, que puede pasar a la sangre y atravesar la barrera hematoencefálica y continuar afectando y acelerando el deterioro cognitivo(53).

#### 1.1.3.2 EFECTOS CARDIOVASCULARES

La investigación poblacional sobre los efectos del plomo sobre el sistema cardiovascular se ha centrado principalmente en su asociación con hipertensión. Varias revisiones y metaanálisis combinando datos de más de 30 estudios e incluyendo alrededor de 60.000 participantes han examinado la relación entre la concentración de plomo en sangre e hipertensión (22;54). Todos concluyeron que existe una asociación entre concentraciones de plomo en sangre e hipertensión. El aumento estimado en la presión arterial sistólica

cada vez que se doblaban los niveles de plomo en la sangre oscilaba entre 0,6 y 1,25 mmHg y consideran que este efecto aunque modesto es suficiente para inferir una relación causal.

Sin embargo, los efectos cardiovasculares del plomo no se limitan a su efecto sobre la presión arterial. La exposición al plomo también se ha asociado con un incidencia de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica (15;55) y alteraciones de la función cardiovascular como hipertrofia del ventrículo izquierdo y alteraciones del ritmo cardiaco. En estos casos concluyen que la evidencia es sugestiva pero no suficiente para inferir una relación causal (22). En algunos estudios se han observado estas asociaciones incluso con concentraciones de plomo < 5 µg/dL. Además, en un artículo en el que se publicaban los resultados del III estudio NHANES en el que participaron 13946 adultos reclutados entre 1988 y 1994 y seguidos durante 12 años en Estados Unidos, se halló una asociación significativa entre mortalidad por infarto de miocardio e ictus y concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$  µg/dL, además de una asociación significativa con el aumento de mortalidad por causas generales (15).

#### 1.1.3.3 EFECTOS RENALES

La mayoría de los efectos renales documentados han sido observados en exposiciones agudas a dosis altas, y en exposiciones crónicas a dosis moderadas-altas en trabajadores con concentraciones en sangre > 60 µg/dL (56). Una exposición aguda a altas dosis de plomo puede alterar la función del túbulo contorneado proximal, que se manifiesta en aminoaciduria, glucosuria e hiperfosfaturia (un síndrome parecido al de Fanconi). Estos efectos aparentemente son reversibles (1). No obstante, las exposiciones continuas o repetitivas al plomo pueden provocar una lesión tóxica en el riñón. Si esta situación no se corrige, se puede desarrollar una nefropatía asociada al plomo, comúnmente crónica e irreversible (p. Ej., nefritis intersticial crónica).

Afortunadamente, una exposición a niveles tan elevados es extremadamente rara incluso en población laboral, en los países desarrollados.

De ahí que la preocupación se centre ahora en si las concentraciones bajas observadas en población general son también un factor de riesgo de nefrotoxicidad.

Tras una revisión sistemática Ekong et al concluyen que existe evidencia de que la exposición al plomo, incluso a concentraciones en sangre inferiores a 5 µg/dL (23), actúa como cofactor junto con otros factores de riesgo de patología renal bien establecidos, incrementando el riesgo de nefropatía crónica y de su tasa de progresión (57-60). Por lo que la nefrotoxicidad producida por el plomo continúa siendo un problema de salud pública especialmente en poblaciones susceptibles como los hipertensos o los diabéticos (61).

#### 1.1.3.4 EFECTOS HEMATOLÓGICOS

Dada la gran concentración de plomo en la médula ósea, produce una alteración en la maduración de los glóbulos rojos al inhibir la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina en los eritroblastos mediante el bloqueo de varias enzimas necesarias para su síntesis. Se ha observado una mayor prevalencia de anemia en trabajadores expuestos al plomo en los que se halla una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de hemoglobina y de plomo. Además los niveles de plomo en hueso se correlacionan significativamente con una disminución de la hemoglobina y el hematocrito (1).

#### **1.1.4. MECANISMOS DE ACCIÓN**

##### **1.1.4.1 NEUROTOXICIDAD**

El plomo puede afectar al sistema nervioso a través de muchos mecanismos, siendo uno de los más importantes la suplantación de cationes polivalentes (esencialmente calcio y zinc) en los sitios celulares de unión a iones. Entre los sitios proteicos para cationes polivalentes que ocupa el plomo podemos mencionar los de unión a zinc, por los que el plomo tiene una afinidad muy elevada, y los de calcio, por los que si bien tiene una afinidad menor, es más alta que la del propio calcio. Dada la amplia distribución e importancia que tienen estos últimos en la fisiología celular, actualmente se considera la sustitución de iones calcio en la maquinaria proteica como el principal mecanismo patogénico del plomo (62). La unión del catión calcio a los sitios de unión de las proteínas se traduce en la adopción de una conformación determinada. Las características iónicas del plomo le permiten formar interacciones con los sitios de unión para calcio de manera similar a como lo haría el ión nativo, pero ocasionando conformaciones no fisiológicas, alterando de esta manera el funcionamiento de las proteínas y perturbando la homeostasis del calcio.

En la membrana citoplasmática, además de causar daños peroxidativos en lípidos y proteínas, el plomo afecta funcionalmente a proteínas extracelulares de unión a calcio. Diversos intercambiadores y transportadores para calcio y otros metales divalentes son afectados en mayor o menor medida por el plomo entre ellos varios canales tanto activados por voltaje como por ligando. Al ser estos canales la base de la excitabilidad celular, constituyen uno de los blancos patogénicos de mayor importancia para el organismo. Los canales de calcio regulados por voltaje permiten una gran diversidad de cationes mono o polivalentes. Cuanto mayor es la afinidad del catión, más rápida será su entrada al poro del canal y más lenta su salida por el extremo intracelular del mismo. Al ser competitivas las interacciones entre los diferentes cationes normalmente es el catión con más afinidad el que se une y desplaza a los demás iones del interior del canal. Por esta razón en condiciones

fisiológicas, dichos canales conducen fundamentalmente iones calcio, catión por los que tienen una gran afinidad. Pese a ello, el plomo tiene mayor afinidad que el calcio, lo que hace que su tránsito por el poro sea más lento que el del calcio, con lo que actúan como bloqueadores del canal, además de ser una de las principales vías de entrada de los metales pesados hacia el espacio intracelular en células excitables.

En neuronas y células excitables la activación de los canales de calcio determina un aumento intracelular de este ión, señal que dispara procesos entre los que destaca la liberación de neurotransmisores como la dopamina y acetilcolina, que se ve suprimida por los efectos del plomo sobre estos canales. Además de producir alteración en la liberación de los neurotransmisores también afecta a los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (63)

A nivel intracelular, el plomo es un activador más potente que el calcio para la calmodulina, la protein kinasa C (PKC) y la sinaptotagmina I todas ellas involucradas de forma importante en la señalización intra e intercelular(62). La alteración que el mal funcionamiento de estas proteínas provoca en los sistemas de segundos mensajeros y procesos exocíticos contribuye en gran medida a la neurotoxicidad del plomo. Numerosas cascadas de fosforilación y defosforilación, así como la generación /degradación de diversas moléculas señalizadoras como el AMPc o el óxido nítrico dependen de la activación correcta de la calmodulina y su interacción con proteínas a las cuales regula. Un caso similar al de la calmodulina es el de la PKC, proteína activada anormalmente por el plomo aún a concentraciones aún menores que las requeridas por la calmodulina y que participa en diversos sistemas reguladores de la célula, estando también implicada en la potenciación a largo plazo, una forma de plasticidad neuronal que está involucrada en la memoria y el aprendizaje (63).

Acorde con la presencia, función y ubicación de las distintas proteínas de unión a cationes, el plomo afecta en forma distinta las diferentes organelas celulares, y algunas tienden a acumularlo. El plomo se concentra y produce daños en la mitocondria, reduciendo el metabolismo energético celular y favoreciendo la generación de radicales libres. También inhibe la captura

mitocondrial del calcio citoplasmático a la vez que favorece la liberación del calcio contenido en esta organela. Al promover la apertura del poro de transición mitocondrial, con la consiguiente liberación de citocromo C al citoplasma, induce la muerte celular por apoptosis.

Además, como actúa sobre la síntesis del grupo inhibiendo la enzima ácido  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa (ALA-D) se produce un aumento de la concentración de su precursor ácido aminolevulínico (ALA) que inhibe la neurotransmisión mediada por GABA inhibiendo su liberación y también posiblemente compitiendo con los receptores GABA (63).

Otro efecto indirecto del plomo es que a concentraciones elevadas produce encefalopatía, alteración de la barrera hematoencefálica y edema. Pero además, incluso a concentraciones bajas, el plomo también altera el funcionamiento de la barrera hematoencefálica, lo que resulta en incrementos específicos regionales de la permeabilidad a proteínas plasmáticas sin producir edema.

Resumiendo, entre los mecanismos por los que el plomo causa daños en el sistema nervioso, podemos mencionar la peroxidación de lípidos, la excitotoxicidad, las alteraciones en la síntesis, el almacenamiento y la liberación de neurotransmisores, en la expresión y el funcionamiento de receptores, las alteraciones en el metabolismo mitocondrial, la interferencia con los sistemas de segundos mensajeros, los daños a las células cerebrovasculares, la astroglia y la oligodendroglia, que causan defectos en la mielinización, la interferencia con los receptores NMDA (receptor glutamatérgico N-metil-D-Aspártico) y de forma indirecta, la formación de ácido  $\delta$ -aminolevulínico ( $\delta$ -ALA), que inhibe la neurotransmisión por GABA (62). Aunque el plomo llega a todos los tejidos del organismo, algunos componentes del Sistema Nervioso Central exhiben un mayor daño tras la exposición y el hipocampo es una de las áreas más afectadas (1)



#### 1.1.4.2 TOXICIDAD CARDIOVASCULAR/RENAL

Los mecanismos por los que el plomo produce los efectos cardiovasculares descritos se han intentado explicar mediante estudios realizados en animales, tejidos aislados y cultivos celulares. Estos estudios han mostrado que la exposición crónica al plomo causa estrés oxidativo, disminuye la disponibilidad de óxido nítrico (NO), altera los sistemas de transducción de señales en los que interviene el NO, promueve la inflamación, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, incrementa la producción de endotelina, altera el sistema renina-angiotensina, aumenta la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras, disminuye la producción de prostaglandinas vasodilatadores, altera los mecanismos de transducción de la señal en los que interviene el calcio en el músculo liso vascular y disminuye la relajación vascular mediada por el endotelio. Además, el plomo puede causar daño endotelial, impedir su reparación, inhibir la angiogénesis, reducir el crecimiento celular endotelial, suprimir la producción de proteoglicanos, estimular la proliferación de células de músculo liso vasculares, inducir la transformación fenotípica de las células de músculo liso vascular (VSCM), disminuir la producción del activador del plasminógeno tisular y aumentar la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). De esta manera, la exposición al plomo puede promover la aparición de hipertensión, arteriosclerosis, aterosclerosis, trombosis y enfermedad cardiovascular (64).

El plomo actúa sobre la producción de especies reactivas de oxígeno y sobre la vía del óxido nítrico (NO).

Las especies reactivas de oxígeno (EROs) se producen normalmente en las células como producto del metabolismo celular. La concentración de EROs es finamente controlada por los sistemas de defensa antioxidantes. Si un agente estresante induce un aumento en la producción de EROs, este equilibrio puede romperse produciéndose alteraciones en las estructuras celulares. Si no se recupera el equilibrio se producen disfunciones que pueden desembocar en la muerte celular. De manera que un compuesto o situación puede producir estrés oxidativo mediante un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, una disminución en los sistemas de defensa

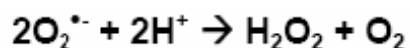
antioxidantes de las células o mediante una combinación de ambos factores. Parece ser que el mecanismo por el que el plomo induce estrés oxidativo es este último.

La exposición al plomo se asocia con un aumento en la producción de EROs, y estrés oxidativo que se confirma con la elevación de malondialdehído en plasma, producto final de la peroxidación lipídica. También provoca una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (NO) por su interacción con el radical superóxido (65).

El NO es generado por la oxidación del grupo guanidino del aminoácido L-arginina catalizada por enzimas de la familia de las NO Sintetas que utilizan  $O_2$  y NADPH como cosubstratos y generan L-citrulina y  $NADP^+$  como coproductos. La mayoría de las acciones biológicas del NO están mediadas por su activación de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) que resulta en la formación de GMPc. El GMPc promueve la vasodilatación disminuyendo la concentración de  $Ca^{2+}$  citosólico en las células del músculo liso vascular e inhibiendo a su vez la entrada de  $Ca^{2+}$ .

El NO es una molécula pequeña, no cargada y con un electrón desapareado. Debido a su condición de radical libre, el NO reacciona rápidamente con otras moléculas que contienen electrones no apareados, como son otros radicales libres. La reacción del NO con el anión superóxido producido por la exposición al plomo da lugar por un lado, a la formación de peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) que es una molécula muy reactiva capaz de oxidar irreversiblemente a prácticamente todas las biomoléculas y por otra parte a una disminución de la biodisponibilidad de NO, lo que junto a la observación de una disminución de la expresión de GCs (66) resulta en un aumento de la resistencia vascular sistémica y en consecuencia a un aumento de la presión arterial.

Además, la exposición al plomo provoca un aumento de la actividad de la SOD (superóxido dismutasa) y de la NADPH oxidasa, no observándose ningún cambio en la actividad de la catalasa o de la glutatión peroxidasa, lo que genera la acumulación de peróxido de hidrógeno a partir del anión superóxido.



El aumento en  $\text{H}_2\text{O}_2$  provoca por un lado la activación del factor de transcripción nuclear-kappaB (NF-kB) que es el factor de transcripción general para numerosas citoquinas, quemoquinas y moléculas de adhesión promoviendo inflamación, fibrosis y apoptosis y por otro, al ser sustrato de las reacciones de Fenton y Haber-Weiss, aumenta la producción de radical hidroxilo, que es la especie reactiva de oxígeno más reactiva.

Además, la disminución en la biodisponibilidad de NO aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, observándose niveles elevados de norepinefrina en plasma y una disminución del receptor  $\beta$ -adrenérgico vascular lo que provoca vasoconstricción y contribuye al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión (64). La exposición crónica al plomo aumenta la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y eleva las concentraciones de renina y aldosterona plasmática.

#### 1.1.4.3 TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

El plomo inhibe la síntesis del grupo hemo y en consecuencia de la hemoglobina. En la síntesis del grupo hemo, la enzima que es más sensible a los efectos tóxicos del plomo es el ácido  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa (ALA-D). A partir de concentraciones de plomo superiores a 15  $\mu\text{g/dL}$ , se produce la inhibición de este enzima citosólico, al unirse a sus grupos SH que son esenciales para su actividad catalítica, además de disminuir la actividad de la ferroquelatasa mitocondrial, lo que conduce a una disminución en la síntesis del grupo hemo, que por un mecanismo feedback estimula la actividad de la ácido  $\delta$ -aminolevulínico sintetasa. En consecuencia se produce un aumento de la concentración de ácido  $\delta$ -aminolevulínico tanto en sangre como en orina.

El plomo también produce alteraciones morfológicas de los precursores de los hematíes. Su acción inhibitoria sobre la pirimidín-5'-nucleotidasa, enzima que cataliza la hidrólisis defosforilativa de los nucleótidos pirimidínicos, produce

un acúmulo de nucleótidos fosforilados en los reticulocitos alterándose la degradación del RNA y observándose el característico punteado basófilo.

Además, debido a que el plomo provoca un aumento de la peroxidación lipídica de los ácidos grasos de la membrana del hematíe, disminuye la capacidad de deformabilidad de éstos y aumenta la hemólisis (65).

De manera que la inhibición de la síntesis del grupo hemo conduce a una disminución de la concentración de hemoglobina en sangre que junto con el incremento en la destrucción de los hematíes, resulta en una anemia hipocrómica normocítica asociada con reticulocitosis.

La inhibición de la enzima ferroquelatasa resulta en la acumulación de la protoporfirina IX, que se encuentra en los eritrocitos circulantes como protoporfirina zinc (ZPP), ya que el zinc ha sustituido al hierro. Sin embargo, no es una determinación adecuada si los niveles de plomo se hallan por debajo de 25 µg/dL.

## 1.2 MERCURIO

El Hg es un tóxico ambiental que causa numerosos efectos adversos en la salud humana y en los ecosistemas naturales. Este tóxico tan potente contamina nuestro medioambiente a través de emisiones naturales como son las erupciones volcánicas, emisiones antropogénicas como la combustión de fósiles, procesos de incineración, cementeras, industria cloroalcalina y minería entre otras, y a partir de depósitos creados por las emisiones naturales y antropogénicas, que nuevamente se evaporan pasando a la atmósfera e introduciéndose en los ciclos biológicos (67-69).

En su ciclo global el viento puede transportar a grandes distancias el Hg antes de su depósito terrestre o acuático, principalmente por la lluvia y otros fenómenos meteorológicos. Más del 85% de las emisiones de Hg antropogénicas están generadas por las centrales eléctricas que utilizan combustibles fósiles y la incineración de residuos (incluidos los municipales y derivados de la actividad sanitaria). En la incineración algunas partículas de Hg elemental se adhieren a las cenizas y se depositan en tierra sin llegar a largas distancias, pero la mayor parte de Hg elemental se evapora y permanece en la atmósfera, a veces hasta un año, donde reacciona con el ozono y otros oxidantes para formar compuestos iónicos, sumamente solubles, que se depositan en la tierra o el agua con la lluvia o la nieve. Una porción del Hg iónico es emitido directamente en los procesos de combustión (70).

El mercurio, una vez depositado, se transforma en metilmercurio por la acción de determinadas bacterias sulfato reductoras y se bioacumula en los organismos acuáticos incorporándose en la cadena trófica de alimentos.

Los efectos nocivos del mercurio y específicamente del metilmercurio se conocen desde finales de los años 50, debido a la intoxicación masiva que se produjo por el consumo de pescado contaminado en la bahía de Minamata (Japón) (70;71). Una empresa química vertía directamente en el agua de la bahía el mercurio que empleaba como catalizador para la producción industrial de acetaldehído. Entre 1953 y 1960 murieron 78 personas y hubo muchísimos afectados (72). Otro incidente ocurrió en Irak. En otoño de 1971, Irak importó

gran cantidad de semillas de cebada y trigo tratadas con un fungicida a base de metilmercurio y las distribuyó para su siembra en la primavera de 1972. A pesar de las advertencias oficiales, el grano fue molido y la harina se usó para hacer pan. Como resultado, más de 6.500 personas fueron hospitalizadas y 500 fallecieron (70;73;74).

Tras estos lamentables incidentes, las investigaciones se dirigieron a conocer los riesgos que suponía para la salud pública, una exposición crónica pero baja al metilmercurio, por un consumo habitual de pescado.

Los efectos perjudiciales del metilmercurio mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido (75). Tales efectos pueden aparecer incluso sin que la madre presente síntoma alguno. Estudios epidemiológicos prospectivos realizados en las Islas Feroe y Nueva Zelanda, han mostrado que el metilmercurio de la dieta de mujeres embarazadas constituida por productos marinos, en concentraciones alrededor de 1/10 a 1/5 parte de las concentraciones que producen efectos observados en adultos, produce efectos sutiles y persistentes en el desarrollo mental de los niños, que se observan al comienzo de la edad escolar (76).

Algunos estudios indican que el metilmercurio en adultos puede causar efectos nocivos en el sistema neurológico y cardiovascular (77).

En la Unión Europea, en el año 1993, con el fin de proteger la salud pública, en la Decisión 93/351/CEE (78) de la Comisión se establecieron los contenidos máximos de mercurio para los productos de pesca. Estos niveles se han ido actualizando progresivamente teniendo en cuenta que, por razones fisiológicas, determinadas especies concentran el mercurio en sus tejidos con más facilidad que otras. El Reglamento N°629/2008 establece el contenido máximo de metilmercurio permitido en 0,5 mg/kg de peso fresco para los productos de la pesca, excepto para los listados en el punto 3.3.1.2. que es de 1 mg/kg (79).

A nivel internacional, la JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) realizó la primera caracterización del riesgo del metilmercurio en 1972, y desde entonces ha refinado su evaluación a medida que aumentaba

el conocimiento sobre los efectos de este elemento sobre la salud (80). Para la JECFA la caracterización del riesgo se expresa como la ingesta semanal tolerable provisional (PTWI-Provisional Weekly Tolerable Intake) y desde junio de 2003, está establecida en 1,6 µg de metilmercurio por kilo de peso corporal. Previamente, en el año 2000, el Centro de Investigación Nacional (NRC) de EEUU, en una evaluación sobre los efectos tóxicos del metilmercurio, ya había establecido una ingesta límite semanal de 0,7 µg/kg peso corporal, un nivel bastante inferior al de la JECFA (81).

En octubre de 2001 a varios Estados miembros de la Unión Europea se les distribuye la tarea 3.2.11 de cooperación científica (SCOOP) de evaluación de la exposición dietética de la población de los Estados Miembros de la UE a metales tóxicos entre ellos el mercurio. El objetivo del proyecto era establecer las bases científicas para la evaluación y manejo del riesgo para la salud procedente de la exposición a arsénico, cadmio, plomo y mercurio a través de la dieta. En este proyecto SCOOP participó Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Portugal, Suecia y Reino Unido. Los resultados indicaban que la mayoría de los países tienen ingestas por debajo del PTWI, pero que existían grupos poblacionales con un alto consumo de pescado y productos marinos que podrían tener ingestas de mercurio muy próximas o incluso superiores al PTWI de 1,6 µg/kg peso corporal (81).

Teniendo en cuenta los datos obtenidos del proyecto SCOOP y la PTWI de la JECFA, el 18 de Marzo de 2004, la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) publica su opinión científica y aconseja a las mujeres en edad fértil, a las mujeres embarazadas, a las madres lactantes y a los niños pequeños que eviten comer algunos tipos de pescado y que coman pescados y mariscos bajos en mercurio (82). Las recomendaciones incluyen limitar el consumo de pescados predadores grandes como el emperador, el tiburón, el atún y el marlin.

La Comisión considera que en vista de la información disponible, los Estados miembros deben contar con toda la información pertinente para poderla transmitir al consumidor. Por ello, la Comisión ha realizado un cálculo

aproximado, basado en los niveles de metilmercurio en el pescado en comparación con el PTWI, para ayudar a los consumidores a visualizar las consecuencias de la nueva información científica:

"Las mujeres en edad fértil, las mujeres que están embarazadas o en período de lactancia no deben comer más de una pequeña porción (<100 g) a la semana de grandes peces depredadores como el pez espada, tiburón o marlín. Si ingieren esta porción, no deben comer ningún otro pescado durante este período. Además, no deben comer atún más de dos veces a la semana. Los padres deben ser conscientes de que este consejo también se aplica a los niños pequeños "

Existe una gran preocupación a nivel mundial sobre los niveles de metilmercurio en el pescado, por lo que en muchos países como EEUU, Australia, Nueva Zelanda y Canadá ya se realizan recomendaciones a la población, especialmente a los grupos vulnerables para reducir la ingesta de metilmercurio.

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos y la Academia Nacional de las Ciencias recomiendan mantener los niveles de mercurio en sangre <5,8 µg/L y en cabello < 1 µg/g.

Sin embargo, la Comisión sabe que la estrategia más eficaz a largo plazo es reducir las emisiones de mercurio y sus usos y en la actualidad este es el objetivo clave de la UE (83).

A nivel mundial, el Consejo de Administración del PNUMA (en su decisión 24/3) (69) también determinó que algunas de las medidas prioritarias que se podrían adoptar para reducir el riesgo que plantea el mercurio para la salud humana y el medio ambiente son:

- reducir la demanda mundial de mercurio relacionada con su utilización en productos y procesos de producción y alentar las alternativas.
- reducir el suministro mundial de mercurio, entre otras cosas, considerando la posibilidad de poner freno a la extracción primaria y teniendo en cuenta una jerarquía de fuentes.



- en los casos en que no existe alternativa promover iniciativas para detectar, reducir y eliminar las liberaciones de mercurio en el aire, el agua o la tierra a nivel mundial derivadas de la fabricación de productos con mercurio.

## 1.2.1 FUENTES DE EXPOSICIÓN

### 1.2.1.1 EXPOSICIÓN LABORAL

La exposición laboral al mercurio puede producirse en la minería y en la industria directamente relacionada con él. Aunque la Comunidad Europea está tomando medidas para buscar alternativas al uso del mercurio y reducir así las emisiones ambientales del mismo, en el último informe (83) concluyen que el mercurio aún es ampliamente utilizado en una amplia gama de procesos y productos. En la tabla 1 se muestra el consumo de mercurio en procesos industriales y productos en la UE durante el año 2007 y su nivel de sustitución.

La exposición laboral al mercurio se puede producir por inhalación de mercurio en cualquiera de los procesos industriales o en la fabricación de los productos mostrados en la tabla 1. El mercurio es extremadamente tóxico por lo que en muchos países se han introducido mejoras de seguridad en el trabajo y se han reducido los niveles límites de exposición profesional para el mercurio. El valor límite ambiental para la exposición diaria (VLA-ED) de mercurio elemental y de compuestos inorgánicos se halla en  $0,025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , de los alquil-compuestos  $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y de los aril-compuestos  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . En cuanto a los valores límite biológicos para el mercurio elemental y compuestos inorgánicos, en sangre es de  $15 \mu\text{g}/\text{L}$  medido al final de la semana laboral y en orina de  $35 \mu\text{g}/\text{g}$  de creatinina medido antes de la jornada laboral (84).

En la Unión Europea el principal consumo de mercurio es el producido por la industria cloroalcalina seguido del uso para amalgamas dentales. La industria cloroalcalina produce cloro y alcalinos por electrólisis de salmuera. Las principales tecnologías empleadas para la producción cloroalcalina son las células de mercurio, el diafragma (amianto) y la membrana de celdas electrolíticas.

**Tabla 1. Consumo de mercurio en procesos industriales y productos en la UE durante el año 2007 y su nivel de sustitución. Fuente: European Commission, Directorate-General Environment. Options for reducing mercury use in products and applications and the fate of mercury already circulating in society. Final Report 2008 Sep**

Application area	Mercury consumption Tonnes Hg/year	Percentage of total	Level of substitution
<b>Chlor-alkali production *2</b>	<b>160 - 190</b>	<b>41.2</b>	
<b>Light sources</b>	<b>11 - 15</b>	<b>3.1</b>	
Fluorescent tubes	3.3 - 4.5	0.9	0
Compact fluorescent tubes	1.9 - 2.6	0.5	1
HID lamps	1.1 - 1.5	0.3	0
Other lamps (non electronics)	1.6 - 2.1	0.4	1
Lamps in electronics	3.5 - 4.5	0.9	1
<b>Batteries</b>	<b>7 - 25</b>	<b>3.8</b>	
Mercury button cells	0.3 - 0.8	0.1	2
General purpose batteries	5 - 7	1.4	4
Mercury oxide batteries	2 - 17	2.2	4
<b>Dental amalgams</b>	<b>90 - 110</b>	<b>23.5</b>	
Pre-measured capsules	63 - 77	16.5	2
Liquid mercury	27 - 33	7.1	3
<b>Measuring equipment</b>	<b>7 - 17</b>	<b>2.8</b>	
Medical thermometers	1 - 3	0.5	3
Other mercury-in-glass thermometers	0.6 - 1.2	0.2	3
Thermometers with dial	0.1 - 0.3	0	4
Manometers	0.03 - 0.3	0.04	4
Barometers	2 - 5	0.82	3
Sphygmomanometers	3 - 6	1.1	3
Hygrometers	0.01 - 0.1	0.01	3
Tensiometers	0.01 - 0.1	0.01	4
Gyrocompasses	0.005 - 0.025	0.004	3
Reference electrodes	0.005 - 0.015	0.002	3
Hanging drop electrodes	0.1 - 0.5	0.1	3
Other uses	0.01 - 0.1	0.01	
<b>Switches, relays, etc.</b>	<b>0.3 - 0.8</b>	<b>0.1</b>	
Tilt switches for all applications	0.3 - 0.5	0.09	4
Thermoregulators	0.005 - 0.05	0.01	4
Reed relays and switches	0.025 - 0.05	0.01	3
Other switches and relays	0.01 - 0.15	0.02	4
<b>Chemicals</b>	<b>28 - 59</b>	<b>10.2</b>	
Chemical intermediate and catalyst (excl PU) *1	10 - 20	3.5	2
Catalyst in polyurethane (PU) production	20 - 35	6.5	3
Laboratories and pharmaceutical industry	3 - 10	1.5	3
Preservatives in vaccines and cosmetics	0.1 - 0.5	0.1	3
Preservatives in paints	4 - 10	1.6	4
Disinfectant	1 - 2	0.4	4
Other applications as chemical	0 - 1	0.1	3
<b>Miscellaneous uses</b>	<b>15 - 114</b>	<b>15.2</b>	
Porosimetry and pycnometry	10 - 100	12.9	2
Conductors in seam welding machines (mainly maintenance)	0.2 - 0.5	0.1	3
Mercury slip rings	0.1 - 1	0.1	N
Maintenance of lighthouses	0.8 - 3	0.4	0
Maintenance of bearings	0.05 - 0.5	0.1	0
Gold production (illegal)	3 - 6	1.1	
Other applications	0.5 - 3	0.4	
<b>Total (round)</b>	<b>320 - 530</b>	<b>100</b>	

Notes to Table 0-1:

\*1 In order to avoid double counting, the mercury used as chemical intermediates and catalysts (excluding PU elastomers) is not included when calculating the total.

\*2 Represent the amount added each year to the cells including of which a part is recycled internally within the plants.

Key to assigned substitution level indices:

- 0 No substitution indicated in assessed data sources; development often underway
- 1 Alternatives are ready to be marketed, or are present on the market but with marginal market share
- 2 Alternatives are being marketed and have significant market share, but do not dominate the market
- 3 Alternatives dominate the market, but new products with mercury also have significant market share
- 4 Mercury use is fully, or almost fully, substituted
- N Not enough data was found to assign an indicator

La Directiva 96/61/CE (85) relativa a la prevención y al control integrados de la contaminación tiene por objetivo el mantenimiento de un elevado nivel de protección del medio ambiente (normativa para la prevención y control integrado de la contaminación-IPPC) garantizando que los titulares de las instalaciones adopten las Mejores Técnicas Disponibles (MTD) para la prevención de la contaminación. La industria cloroalcalina está cubierta por la Directiva IPPC y las células de mercurio no se consideran como la mejor técnica disponible para la industria cloroalcalina por lo que desde el 30 de octubre de 2007, todas las instalaciones existentes de la industria cloroalcalina tendrían que haber modificado su proceso de producción si estaba basado en células de mercurio y haberlo sustituido por la membrana de celdas electrolíticas. Sin embargo, aunque muchas instalaciones han clausurado total o parcialmente su producción a base de células de mercurio, el informe antes mencionado de la UE, indica que durante el año 2007 todavía se han utilizado una media de 180 toneladas de mercurio con ese fin (83).

Además, el mercurio que se obtiene del desmantelamiento de células y a través del tratamiento de equipos y residuos es puro y de calidad similar al vendido en el mercado libre por lo que aumenta la oferta mundial del mercurio.

Como parte del esfuerzo mundial por reducir el riesgo de exposición al mercurio, la Unión Europea, según el Reglamento Nº1102/2008, establece que queda prohibida a partir del 15 de marzo de 2011 la exportación por parte de la Comunidad Europea de mercurio metálico y ciertos compuestos y mezclas de mercurio (86). Sin embargo, la prohibición de la exportación tendrá como consecuencia unos excedentes considerables de mercurio en la Comunidad, cuya vuelta al mercado debe ser impedida. Por consiguiente, debe garantizarse el almacenamiento seguro en la Comunidad de este mercurio. Por ello, se considerarán residuos el mercurio metálico que ya no utilice el sector cloroalcalino, el que proceda de la fundición de minerales y de la limpieza del gas y serán eliminados de conformidad con la Directiva 2006/12/CE en una forma que no presente riesgos para la salud humana ni el medio ambiente. El almacenamiento seguro del mercurio metálico es una prioridad de la UE ya que en la Directiva 2000/60/CE por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas, se decidió clasificar el

mercurio como "sustancia peligrosa prioritaria" y se decidió la preparación de medidas para la eliminación progresiva de los vertidos, emisiones y fugas de mercurio.

Además con estas medidas se limita la oferta de mercurio, lo cual genera una subida en los precios del mercurio y, de esa manera, se contribuye a reducir la demanda de esta sustancia.

En este informe también se ha cuantificado el consumo de mercurio en procesos y productos que se creía que era minoritario (83). Ha llamado la atención el amplio uso del mercurio como catalizador en la producción de elastómeros de poliuretano donde aproximadamente el 0,2% del mercurio llega al producto final o el uso de mercurio como biocida en pinturas ya que se pensaba que este uso había desaparecido por la existencia de la Directiva europea sobre el uso de Biocidas. También sorprende el elevado uso de mercurio en las pilas en las que no se aplica la Directiva 2006/66/CE (87). De ahí que la nueva Directiva 2008/103 exija a los Estados miembros que adopten las medidas necesarias para garantizar que las pilas y acumuladores que no cumplen los requisitos de la directiva no sean puestos en el mercado después del 26 de septiembre de 2008 (88).

Las lámparas que contienen mercurio (tubos fluorescentes, tubos fluorescentes compactos, tubos de descarga de alta intensidad, etc.) siguen siendo las lámparas más comunes de uso eficiente de la energía por lo que es un sector donde el consumo de mercurio está en auge. Se trata de un producto con respecto al que los esfuerzos que está realizando la industria para reducir la cantidad de mercurio que se utiliza en cada lámpara se ven contrarrestados, en cierta medida, por la cantidad cada vez mayor de lámparas eficientes en el uso de energía que se adquieren e instalan en todo el mundo. Sin lugar a dudas, cada vez se podrán obtener más fácilmente alternativas sin mercurio, como los diodos que emiten luz (LED), pero para la mayor parte de las aplicaciones, esas alternativas todavía son bastante limitadas o demasiado caras.

Un sector que tiene un consumo de mercurio relativamente elevado (13%) en la Unión Europea y que no se ha tenido normalmente en cuenta, es el

de la porosimetría por inyección de mercurio. Este es un método relativamente rápido y sencillo para la determinación de la estructura de los espacios vacíos de los materiales (materiales pétreos, cerámicos, de construcción, productos farmacéuticos, catalizadores, sorbentes, etc.) y presenta gran utilidad en el análisis de la evolución del sistema poroso de un mismo material sometido a distintos procesos físicos o químicos (alteración, tratamientos, etc.) y como ensayo de control de calidad.

A nivel mundial, la extracción aurífera artesanal y de pequeña escala sigue siendo la aplicación en la que más se utiliza mercurio. Además está en aumento debido a la tendencia al alza del precio del oro. Es la principal fuente de emisiones y está íntimamente ligada a la pobreza y a la salud de los seres humanos. Un mínimo de 100 millones de personas de más de 55 países dependen directa o indirectamente de esta actividad para su supervivencia, principalmente en las regiones de África, Asia y América del Sur. Con este tipo de extracción se produce entre el 20% y el 30% de la producción aurífera mundial, es decir, entre 500 y 800 toneladas por año. Debido a que las prácticas de extracción son ineficientes, la amalgamación de mercurio en este tipo de extracción genera un consumo y una liberación de entre 650 y 1000 toneladas de mercurio por año (69).

Otra actividad que genera una gran preocupación es el uso generalizado y en aumento del cloruro de mercurio como catalizador en la producción de monómeros de cloruro de vinilo (MCV), en su mayor parte en China. Se estima que el consumo en este sector fue de entre 700 y 800 toneladas de mercurio en 2005.

La industria cloroalcalina representa el tercer uso en importancia del mercurio en el mundo.

Se están aplicando varias medidas, tanto a nivel nacional como internacional, para reducir la demanda de mercurio y alentar las alternativas sin mercurio para diversos productos y aplicaciones en procesos.

También se han emprendido varias iniciativas destinadas a reducir la oferta general de mercurio en el mercado centrándose, en particular, en la

eliminación gradual de la producción de mercurio primario (procedente de minas de mercurio), dado que el mercurio primario aumenta directamente la cantidad total de mercurio que circula en la economía.

En las últimas décadas la extracción de mercurio se ha realizado principalmente en tres países que extraen mercurio para su exportación (España, Kirguistán y Argelia), y en un cuarto país (China) que lo extrae fundamentalmente para satisfacer su consumo interno. Ahora bien, tanto España como Argelia en los últimos años han puesto fin a sus operaciones de extracción de mercurio en el año 2003 y en el año 2004 respectivamente, y representaban bastante más de la mitad del mercurio primario producido anualmente. Estos países tomaron esa decisión por una combinación de factores económicos, técnicos y políticos, pero sus decisiones también coincidieron con un mayor control internacional de los emplazamientos de extracción de mercurio primario y una opinión cada vez más generalizada con respecto a que este tipo de extracción ya no es aconsejable y, quizás, hasta innecesaria. La única mina de mercurio de importancia que todavía exporta esa sustancia es el complejo minero de Jaidarkán, en el Kirguistán (89).

Como resultado de las clausuras de las minas, actualmente una mayor variedad y mayores cantidades de desechos de mercurio se tratan para su recuperación, un número mayor de productos que contienen mercurio se separan de las corrientes de desechos, se genera más mercurio como producto secundario, y un mayor volumen de mercurio se almacena para hacer frente a futuras interrupciones en los suministros. En otras palabras, la oferta mundial de mercurio se ha diversificado en mayor medida, mientras el aumento del precio del mercurio (aparte de la mayor concienciación respecto de preocupaciones relativas al medio ambiente y la salud) sigue ejerciendo presión en los usuarios de mercurio para que disminuyan su consumo y adopten alternativas viables sin mercurio.

### 1.2.1.2 EXPOSICIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL

Las fuentes de exposición principales a mercurio en la población general son el consumo de pescado y otros productos marinos y las amalgamas dentales (80). Puede haber otras contribuciones considerables a la ingesta de mercurio total vía aire y agua, según la carga local de contaminación por mercurio.

Además existen otras fuentes como las vacunas u otros productos farmacéuticos, la rotura de un termómetro de mercurio u otro objeto de medida que lo contenga, la utilización de mercurio en rituales religiosos y la exposición a mercurio ambiental en instalaciones con suelos a base de elastómeros de poliuretano.

#### ▪ **Productos marinos**

En el ciclo acuático del mercurio, el mercurio se transforma en metilmercurio por la acción de determinadas bacterias sulfato reductoras y se bioacumula en los organismos acuáticos incorporándose en la cadena trófica de alimentos. También se biomagnifica, es decir, el contenido de metilmercurio aumenta a medida que aumenta el nivel trófico (77;90). Se ha estimado que el nivel de metilmercurio en los diferentes eslabones de la cadena alimentaria es de un 10% en la columna de agua, un 15% en el fitoplancton, un 30% en el zooplancton y un 95% en los peces. A su vez las concentraciones más bajas de mercurio se encuentran en peces pequeños no depredadores y pueden aumentar varias veces conforme se asciende en la cadena alimentaria. Los peces con mayor contenido de mercurio son los peces grandes predadores como el emperador, el tiburón, el atún o el marlín entre otros.

Ciertas bacterias también desmetilan el mercurio y esa tendencia aumenta con el aumento de los niveles de metilmercurio, creando algunas limitaciones naturales a la acumulación de ese compuesto. Como pueden ocurrir tanto procesos de metilación como de desmetilación, las concentraciones ambientales de metilmercurio reflejan la metilación neta en vez de las tasas reales de síntesis de metilmercurio. Se conocen numerosas



cepas bacterianas capaces de desmetilar el metilmercurio, entre ellas especies aeróbicas y anaeróbicas, pero la desmetilación parece que la realizan sobre todo organismos aeróbicos (70).

El 90 a 100% del contenido de mercurio en los peces se encuentra en forma de metilmercurio. Éste se halla unido a las proteínas y no se elimina mediante la limpieza ni cocinado del pescado (91). Aunque en general, el metilmercurio se acumula en los peces a través de la cadena alimentaria, el consumo de pescado procedente de acuicultura también puede suponer una fuente de exposición al metilmercurio por la presencia de metilmercurio en los piensos.

El consumo de pescado constituye la fuente de exposición principal al mercurio en la población general debido al gran consumo de pescado que se produce en España. Dentro de la Unión Europea somos uno de los países con un consumo más elevado de pescado. Existen grandes diferencias entre los Estados miembros, aunque el consumo ha disminuido ligeramente en estos dos últimos años (91). Según los datos del Ministerio de Medio Ambiente y Rural en España, durante el año 2008, se ha registrado un consumo de 36 kg per cápita (92).

#### ▪ **Amalgamas**

La segunda mayor fuente de exposición al mercurio en la población general son las amalgamas dentales. Las amalgamas dentales están compuestas por un 40-50% de mercurio, un 25% de plata y en un 25-35% por una mezcla de cobre, zinc y estaño. Se estudió la liberación de mercurio de empastes de amalgama y se llegó a la conclusión de que las superficies de las amalgamas liberan vapores de mercurio en la boca(70). Dependiendo del número de empastes de amalgama, se estima que la absorción diaria promedio de mercurio elemental proveniente de empastes dentales varía entre 3 y 17  $\mu\text{g}$  de mercurio (67).

- **Proximidad a incineradoras, cementeras, centrales térmicas**

La población general puede estar expuesta a mercurio si vive cerca de incineradoras, cementeras o centrales térmicas. Más del 85% de las emisiones de Hg antropogénicas están generadas por las centrales eléctricas que utilizan combustibles fósiles y la incineración de residuos (incluidos los municipales y derivados de la actividad sanitaria). En la incineración algunas partículas de Hg elemental se adhieren a las cenizas y se depositan en tierra sin llegar a largas distancias, pero la mayor parte de Hg elemental se evapora y permanece en la atmósfera, a veces hasta un año, donde reacciona con el ozono y otros oxidantes para formar compuestos iónicos, sumamente solubles, que se depositan en la tierra o el agua con la lluvia o la nieve. Una porción del Hg iónico es emitido directamente en los procesos de combustión.

- **Vacunas**

El tiomersal, también conocido como timerosal, mercuriotiolato y 2-etilmercuriotio benzoato de sodio, es un compuesto que contiene mercurio y que se utiliza para impedir la proliferación de bacterias y hongos durante el almacenamiento y, sobre todo, durante el uso de viales multidosis abiertos de ciertas vacunas. También se ha utilizado durante la fabricación de vacunas para la inactivación de ciertos microorganismos y toxinas y para mantener la esterilidad en la cadena de producción. El tiomersal se ha utilizado desde la década de 1930 en la fabricación de algunas vacunas y otros productos médicos.

No todas las vacunas contienen tiomersal. En España las vacunas que contienen tiomersal en concentraciones variables (de 10 a 50 µg por dosis) añadido como conservante para evitar la contaminación por microorganismos, cuando se formulan en viales multidosis, son la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP), la vacuna antidiftérica y antitetánica (DT), la vacuna antitetánica (TT), y las vacunas contra la hepatitis B, contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y contra la gripe.

Algunas autoridades nacionales de salud pública están sustituyendo las vacunas que contienen tiomersal, como medida de precaución, Pero como en la actualidad no hay evidencia de toxicidad derivada del mercurio que contienen las vacunas, la OMS no recomienda cambiar la política sobre inmunización en lo que respecta a las vacunas que contienen tiomersal ya que por el momento la capacidad de producción actual de estas vacunas sin tiomersal es limitada e insuficiente para cubrir las necesidades mundiales (93)

- **Rotura de termómetros u otro instrumento de medida que contenga mercurio**

La exposición a los vapores de mercurio tras la rotura de un termómetro u otro instrumento de medida que contenga mercurio también puede constituir una fuente de exposición importante. La Orden PRE/222/2009, de 6 de febrero, aplica limitaciones al uso del mercurio en los dispositivos de medición destinados a la venta al público en general por ejemplo, manómetros, barómetros, y en particular a todos los termómetros utilizados como productos sanitarios de uso no médico para la medición de la temperatura corporal, no pudiéndose comercializar a partir del 3 de abril de 2009 (94).

Se exceptúan los dispositivos de medición de uso profesional (en especial los de uso médico), que no están destinados a la medición de la temperatura corporal dada la falta de alternativas de sustitución y el mayor control en su uso y disposición de sus residuos.

- **Elastómeros de poliuretano**

El mercurio se utiliza también como catalizador en la producción de elastómeros de poliuretano donde aproximadamente el 0,2% del mercurio llega al producto final al incorporarse a la estructura del polímero. Con el paso del tiempo y sobre todo si está expuesto a abrasión y la radiación ultravioleta, la estructura del polímero se rompe y el mercurio es liberado.

Los elastómeros de poliuretano se utilizan como adhesivos y selladores de alto rendimiento, en pinturas, fibras, componentes de automóvil, en la industria de la construcción, del calzado, del mueble y múltiples aplicaciones más.

Muchos suelos de gimnasios, guarderías, parques infantiles, minigolfs están fabricados a base de elastómeros de poliuretano. Respecto a este uso, el Departamento de Salud de Minnesota (EEUU) realizó una investigación en gimnasios de colegios con suelos de elastómeros de poliuretano en el que se midieron las concentraciones de mercurio ambiental. Se hallaron concentraciones entre 0,13-2,9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  y en 5 de los 6 gimnasios evaluados la concentración era superior al nivel de referencia establecido por la EPA de 0,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Otro estudio llevado a cabo en Ohio mostró también que los suelos a base de elastómeros de poliuretano evaluados en varios colegios emitían mercurio en concentraciones superiores a 0,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (83).

Debido al amplio uso del mercurio como catalizador en esta industria (20-26 millones de toneladas en la Unión Europea), es una fuente de exposición que se debería tener en cuenta.

- **Cosmética**

Existen ciertas cremas y jabones que se utilizan para aclarar la piel que pueden constituir una fuente de exposición al mercurio (80).

- **Rituales religiosos**

El mercurio elemental se utiliza en ciertos rituales. En estos rituales añaden mercurio por toda la casa como parte de la ceremonia mágico-religiosa. Al vaporizarse este mercurio los miembros de la casa se ven expuestos al mismo (80).

## 1.2.2 TOXICOCINÉTICA

El mercurio se encuentra en la naturaleza en 3 formas diferentes: mercurio elemental, compuestos inorgánicos y compuestos orgánicos, que presentan diferente solubilidad, reactividad, efectos biológicos y toxicidad.

### 1.2.2.1 ABSORCIÓN

El mercurio se absorbe por inhalación, por ingestión y a través de la piel. La vía de ingreso y el tipo de compuesto de mercurio, determinan la concentración y la posibilidad de difusión del mercurio hacia el organismo. Además, la absorción del mercurio depende de factores propios del organismo tales como la edad, el estado fisiológico y la integridad de los tejidos.

#### ***a) Inhalación***

El mercurio elemental se sublima con facilidad a temperatura ambiente. Al inhalarse, el vapor de mercurio elemental debido a su carácter lipofílico pasa fácilmente a través de la membrana alveolar pulmonar y entra en la sangre, donde se distribuye a los hematíes, al sistema nervioso central y a los riñones. Aproximadamente se absorbe el 80% del vapor de mercurio elemental.

En cuanto a los compuestos inorgánicos la información disponible es muy limitada pero sugiere que la absorción tiene lugar tras la inhalación de algunos compuestos como los aerosoles de cloruro de mercurio. Clarkson estimó la absorción de estos compuestos vía inhalación en un estudio realizado en perros en un 40% (67)

#### ***b) Ingestión***

Menos de un 0,1% de mercurio elemental se absorbe en el sistema gastrointestinal tras su ingestión, por lo que tras la ingesta su toxicidad es mínima.

La absorción de los compuestos inorgánicos depende de varios factores pudiendo variar de un 10-30%. El incremento en el pH intestinal, una dieta rica en lácteos y un aumento en la actividad pinocítica en el tracto gastrointestinal se han asociado con un aumento de la absorción de mercurio (67)

Dentro de los compuestos orgánicos se encuentran el metilmercurio, el etilmercurio y el fenilmercurio, y dentro de los antisépticos más comunes se encuentran el mercurrocromo y el tiomersal. Estos compuestos se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal en un 80-95%. En el caso del metilmercurio, la absorción es de aproximadamente un 95%.

La absorción y biodisponibilidad del metilmercurio se puede ver afectada por la interacción con otros nutrientes de la dieta:

- **Fibra**

Algunos estudios han sugerido que la fibra de la dieta puede afectar a la absorción del metilmercurio ingerido a través del pescado (95;96). En estudios *in vitro* realizados recientemente por Shim y col han comparado el efecto de distintos tipos de fibra, salvado de trigo (46,9% fibra insoluble, 2,80% fibra soluble), salvado de avena (11,9% fibra insoluble, 6,3% fibra soluble) y psyllium (30% fibra insoluble, 70% fibras soluble) sobre la bioaccesibilidad del metilmercurio que se define como el máximo contenido solubilizado disponible para ser captado por el epitelio intestinal. Han observado que el salvado de trigo es el que ejercía un mayor efecto sobre la bioaccesibilidad del mercurio disminuyéndola en un 72-84%. El salvado de avena y las cáscaras de psyllium únicamente producían una reducción significativa con concentraciones mayores de 100 mg. En este caso la reducción observada era de un 59-75% en el caso del salvado de avena y de un 15-31% para el psyllium. Estos resultados son consistentes con los hallados en animales por Rowland y col en 1986, por lo que han sugerido que la fibra insoluble tiene una mayor capacidad para actuar como quelante del mercurio y disminuir su bioaccesibilidad y por consiguiente su absorción a nivel intestinal.

- **Otros fitoquímicos**

También se ha observado *in vitro* que alimentos ricos en fitoquímicos como el té verde, el té negro, la proteína de soja, tienen un impacto muy importante sobre la absorción del mercurio cuando se ingieren simultáneamente con pescado, ya que reducen su bioaccesibilidad en un 82-92%, un 88-91% y un 44-87%. Los compuestos tiol hallados en el ajo también actúan como quelantes de mercurio (95;96).

- **Selenio**

La protección del selenio frente al metilmercurio no está clara. Se especula que el contenido de selenio de los alimentos puede modificar la toxicidad del metilmercurio a través de la glutathione peroxidase, que protege a las células catalizando la reducción del peróxido de hidrógeno y otros hidroperóxidos orgánicos generando productos más estables. De esta manera disminuiría el estrés oxidativo que produce el metilmercurio y disminuiría su toxicidad (41). Sin embargo, en estudios epidemiológicos, como el de las islas Feroe, no se ha hallado evidencia de que el selenio sea un factor protector frente a la neurotoxicidad producida por el metilmercurio (76) por lo que se requieren más estudios para dilucidar si el selenio es realmente capaz de modificar la toxicidad del metilmercurio.

### ***c) A través de la piel***

La absorción del mercurio elemental a través de la piel es mínima pero sí puede causar síntomas leves en la piel como irritación, dermatitis o erupciones cutáneas.

Existe evidencia científica de que el mercurio inorgánico, presente por ejemplo en cremas y jabones blanqueadores, se puede absorber a través de la piel (67;80).

La absorción dérmica de compuestos dialquilmercuriales, como el dimetilmercurio es elevada. También lo es en el caso del fenilmercurio. Y en el caso del metilmercurio existe evidencia de que se absorbe en contacto con la piel, pero no se ha cuantificado.

#### 1.2.2.2 DISTRIBUCIÓN

El mercurio metálico se distribuye por todo el organismo tras la inhalación del mismo. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta debido a su elevada lipofilia. Una vez oxidado a catión mercúrico, se acumula principalmente en los riñones. Los compuestos inorgánicos de mercurio divalente alcanzan todos los órganos de forma similar, sin embargo se acumulan menos en el cerebro y feto ya que su liposolubilidad es menor. Los compuestos orgánicos se distribuyen por todo el organismo tras la exposición oral especialmente en los riñones y como también atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta se acumula en cerebro y feto.

El vapor de mercurio una vez inhalado, debido a que es muy liposoluble, difunde fácilmente a través de todas las membranas celulares y barreras más complejas como la barrera hematoencefálica y la placenta. El mercurio elemental se oxida rápidamente a mercurio divalente en la mayoría de los tejidos. En esta forma no atraviesa las barreras pero difunde fácilmente a hígado y riñón.

Para llegar al cerebro del feto, el vapor de mercurio tiene que atravesar primero el hígado del feto y la oxidación en este órgano va a limitar la cantidad de mercurio elemental que va a llegar al cerebro del feto. Como resultado los niveles de mercurio elemental en el cerebro del feto van a ser menores que en el cerebro de la madre.

Sin embargo, debido a la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica al mercurio mercúrico ( $\text{Hg}^{++}$ ), todo el mercurio divalente que se halle en el tejido cerebral y en la placenta y el feto procederá de la oxidación del mercurio elemental y una vez se encuentra en forma de mercurio divalente



no puede volver a la circulación general. Además, con el tiempo el mercurio divalente se une a especies de selenio formando complejos  $\text{HgSe}$ , que son insolubles y residen en el cerebro durante años (97). El proceso de la oxidación del vapor de mercurio está mediado en parte por la catalasa. En esta reacción se transfieren dos electrones del átomo de mercurio al átomo de oxígeno.

En el caso de las amalgamas dentales que contienen un 45% de mercurio elemental, la masticación libera el vapor de mercurio. La respiración por la boca transporta el vapor de mercurio a los alvéolos del pulmón donde el 80% del vapor inhalado pasa a la circulación sanguínea. Parte del mercurio elemental procedente de las amalgamas se oxida a mercurio divalente y pasa con la saliva al tracto gastrointestinal dónde se absorbe un máximo de un 20% (97). Aunque el vapor de mercurio es muy liposoluble y atraviesa las membranas por difusión pasiva, se ha descubierto recientemente que también puede estar involucrado un sistema de transporte mediado por proteínas.

El metilmercurio se absorbe de forma muy eficiente en el tracto gastrointestinal. Pasa a la sangre y se distribuye por todos los tejidos atravesando fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. En el tracto gastrointestinal, una fracción del metilmercurio entra en contacto con la flora intestinal que es capaz de convertir el metilmercurio en mercurio inorgánico, que como tiene una absorción muy baja, se elimina en parte por las heces. La relevancia de este mecanismo es desconocida, pero podría explicar por qué el tratamiento con antibióticos disminuye la excreción por las heces. Una vez absorbido, el metilmercurio se une al grupo tiol del aminoácido cisteína, formando un complejo con una estructura muy similar a la metionina, por lo que entra en las células mediante los transportadores de aminoácidos neutros (LAT1 y LAT2) (98). De hecho, el transporte del complejo metilmercurio-cisteína es inhibido por aminoácidos como la metionina.

Se ha observado que el metilmercurio puede salir de las células hepáticas y pasar a la bilis al formar un complejo con glutatión y utilizar los transportadores endógenos de este último. Sin embargo, durante su paso por el árbol biliar, las enzimas gamma glutamil transpeptidasa y dipeptidasa

hidrolizan el complejo metilmercurio-glutación y liberan los aminoácidos constituyentes y el metilmercurio en forma de complejo con cisteína que se reabsorbe de nuevo en la vesícula biliar (primera parte del ciclo enterohepático), y se limita la cantidad de metilmercurio que iría al tracto gastrointestinal para su excreción por heces (97).

De manera que existen dos mecanismos de transporte para el metilmercurio: la formación de complejos con cisteína para entrar dentro de las células mediante los transportadores de aminoácidos neutros y la formación de complejos con glutación para salir de las células mediante los transportadores endógenos de glutación. Sin olvidar que las enzimas de superficie gamma glutamil transpeptidasa y dipeptidasa pueden tener un papel muy importante en la conversión del metilmercurio extracelular en el complejo metilmercurio-cisteína que se absorbe con gran facilidad de nuevo.

#### 1.2.2.3 EXCRECIÓN

La excreción urinaria de mercurio procede de la liberación directa del tejido renal y de la filtración glomerular. La excreción a través de las heces es también una importante fuente de eliminación de mercurio inorgánico. El proceso se inicia con la excreción de mercurio del hígado a través de la bilis mediante la formación de un complejo con glutación y de aquí pasa al tracto gastrointestinal y se elimina del organismo (67;97).

El mercurio elemental se oxida a mercurio divalente en la mayoría de los tejidos donde permanece durante décadas, especialmente en el cerebro y riñones. Su eliminación tiene lugar a través de la orina y las heces. La mayoría del mercurio excretado en la orina tiene lugar después de la oxidación del mercurio elemental a mercurio divalente. De manera que la mayoría del mercurio presente en la orina se encuentra en forma iónica. Una parte del mercurio elemental presente en la circulación sanguínea se exhala directamente a través de los pulmones, aunque esta vía no contribuye significativamente a la eliminación del mercurio del organismo

El mercurio iónico se excreta principalmente a través de la orina y heces, pero también se excreta a través de la leche materna. La mayoría del mercurio divalente absorbido vía oral se excreta a través de las heces, aunque permanece en el organismo durante un período variable de tiempo. Su vida media en sangre es de 20-66 días (67).

El metilmercurio tiene una vida media en sangre relativamente larga. Se estima que varía entre 44-80 días. La excreción de metilmercurio tiene lugar principalmente a través de las heces, el cabello, y en una proporción inferior a un tercio de la excreción total, por orina. El metilmercurio también se excreta a través de la leche materna (67;68).

### **1.2.3 EFECTOS SOBRE LA SALUD**

Todos los seres humanos estamos expuestos a bajos niveles de mercurio. Los factores que determinan la aparición de efectos adversos y su severidad son: forma química del mercurio, dosis, edad, duración de la exposición, ruta de exposición (inhalación, ingestión o contacto dérmico) y el hábito dietético de consumo de pescado y marisco.

El mercurio y sus compuestos son especialmente tóxicos para el sistema nervioso, riñones y sistema cardiovascular. Otros sistemas que pueden verse afectados son el sistema respiratorio, gastrointestinal, hematológico, y reproductivo (80).

#### **1.2.3.1.MERCURIO ELEMENTAL Y COMPUESTOS INORGÁNICOS**

Tras una exposición a mercurio elemental los efectos adversos más importantes se deben a su toxicidad sobre el sistema nervioso. A concentraciones elevadas se afectan los riñones, la glándula tiroidea y el sistema respiratorio.

##### **a) Efectos neurológicos**

Los informes de exposiciones accidentales a altas concentraciones de vapores de mercurio, así como de estudios de poblaciones crónicamente expuestas a concentraciones potencialmente elevadas han mostrado efectos en una amplia variedad de funciones cognitivas, sensoriales, motoras y de la personalidad. En general, se ha observado que los síntomas disminuyen al interrumpirse la exposición. Sin embargo, se han observado efectos persistentes (temblor, déficits cognitivos) en sujetos expuestos en su trabajo 10 a 30 años después del cese de la exposición (99). Se han descrito temblores de las manos y/o trastornos del sueño, ira, fatiga y problemas de memoria en trabajadores crónicamente expuestos a una concentración atmosférica estimada de 0,025 µg/m<sup>3</sup> (aproximadamente equivalente a niveles de mercurio en la orina y la sangre de unos 25 µg/g y 10 µg/L) (70) no observándose con

niveles de exposición algo inferiores y una concentración de mercurio en la orina de 10-15 µg/g (100).

También se ha observado una disminución significativa en las medidas objetivas de las funciones cognitivas y/o motoras en las poblaciones expuestas.

Varios estudios demuestran sistemáticamente los efectos sutiles que ejercen en el sistema nervioso central las exposiciones laborales al vapor de mercurio(70). Se han observado trastornos neurológicos y de comportamiento. Los síntomas incluyen temblores que se inician en las manos y se extienden a otras partes del cuerpo, labilidad emocional que se caracteriza por irritabilidad, excitación, timidez excesiva, pérdida de confianza y nerviosismo, insomnio, alteraciones neuromusculares como debilidad y atrofia muscular, dolor de cabeza, polineuropatías como parestesias, pérdida de sensibilidad, hiperreflexia tendinosa, disminución de la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva, pérdida de memoria y bajo rendimiento en las pruebas de función cognitiva

## **b) Efectos renales**

El riñón es, junto con el sistema nervioso central, un órgano crítico en la exposición al vapor de mercurio. El mercurio elemental se puede oxidar en los tejidos del cuerpo a una forma inorgánica divalente. El riñón acumula ese compuesto inorgánico de mercurio en mayor medida que la mayor parte de los otros tejidos.

Un alto nivel de exposición laboral o tras el uso de cremas para aclarar la piel puede provocar glomerulonefritis (mediada por complejos inmunes) con proteinuria y síndrome nefrítico pero los casos señalados son relativamente escasos. Por lo tanto, probablemente sea necesario que haya una susceptibilidad genética específica para que se manifieste claramente una nefritis.

A altas exposiciones lo más común es la proteinuria, tanto glomerular (albúmina) como tubular (proteínas de bajo peso molecular). Sin embargo,

generalmente no se ve albuminuria a niveles de exposición que resultan en una concentración de mercurio en la orina inferior a 100 µg/g de creatinina (70). En exposiciones de bajo nivel, se ha señalado un efecto en los túbulos renales, que se manifiesta por un aumento en la excreción de proteínas de bajo peso molecular, y que puede constituir el efecto biológico más precoz. Ese efecto aparece con una exposición laboral en trabajadores que presentan una concentración de mercurio en la orina de unos 10 µg/g de creatinina (70). Por otra parte, las consecuencias a largo plazo de la proteinuria tubular aún no son claras y se ha sugerido que algunos efectos renales pueden ser reversibles tras un período de tiempo suficiente(101). Parece ser que los efectos adversos en el riñón se producen generalmente a exposiciones mayores que las que inducen efectos neurofisiológicos (102).

### **c) Efectos en el aparato respiratorio**

La toxicidad en el aparato respiratorio de la exposición a vapores de mercurio elemental se manifiesta por congestión y edema pulmonar, tos, neumonitis intersticial e insuficiencia respiratoria (70).

### **d) Efectos en el sistema cardiovascular**

Algunos signos de la toxicidad cardiovascular de la exposición aguda a mercurio elemental son taquicardia, elevación de la presión sanguínea y palpitaciones (67). Sin embargo, tras examinar la literatura científica disponible, es difícil decir si los efectos en la función cardiovascular se deben a una toxicidad directa o indirecta del mercurio elemental en el corazón. El Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas y el ATSDR señalaron que la exposición aguda a la inhalación de altas concentraciones de vapores de mercurio elemental procedentes del calentamiento de mercurio elemental y de compuestos inorgánicos de mercurio produce un aumento de la presión sanguínea y palpitaciones (102). En trabajadores de minas europeas de mercurio, se señaló un aumento de la mortalidad debido a hipertensión y a cardiopatías, y se indicó que esos efectos aumentaban con el tiempo

transcurrido desde el primer empleo y con la exposición acumulativa estimada al mercurio (103).

#### **e) Efectos en el aparato digestivo**

El signo más común es la estomatitis, que generalmente aparece tras exposición a una alta concentración de vapores de mercurio elemental. Otros efectos gastrointestinales que aparecen con frecuencia son náuseas, vómitos, diarrea y cólicos abdominales.

#### **f) Efectos en la glándula tiroidea**

La glándula tiroides puede acumular mercurio cuando se produce una exposición continua a mercurio elemental(70). Se ha observado que una exposición laboral moderada afecta a la glándula tiroides cuando los niveles de mercurio en la orina son de 15-30 µg/g de creatinina. El mercurio produce un aumento en la concentración sérica media de la triyodotironina inversa (T3r) y un aumento de la proporción de tiroxina libre (T4) y T3 libre. Parece ser que afecta a la enzima deiodinasa responsable de la deiodación de la tiroxina (T4) a triyodotironina (T3), una selenoenzima. Sin embargo, Ellingsen y col. señalaron asimismo que “la función de conjunto de la glándula tiroidea, evaluada midiendo la TSH y las hormonas tiroideas, parece conservarse en los trabajadores expuestos a niveles bajos de mercurio elemental” (104).

#### **g) Efectos en la piel**

La exposición a vapores de mercurio elemental de duración intermedia o aguda puede resultar en una respuesta conocida como acrodinia, condición caracterizada por un aumento de la sensibilidad de las plantas de los pies y palmas de las manos con sensación de hormigueo seguida de una erupción eritematosa con exfoliación y pigmentación parda de las extremidades.

#### **h) Efectos en la reproducción y el desarrollo**

Estudios sobre la exposición laboral indican que la exposición al mercurio elemental puede afectar la reproducción humana. Los efectos

posibles son un aumento de abortos espontáneos, anomalías congénitas y una disminución de la fertilidad en las mujeres.

En estudios sobre la exposición laboral, la exposición del padre al mercurio metálico no parece causar infertilidad ni malformaciones. Sin embargo, un estudio sobre resultados de embarazos de las parejas de 152 hombres expuestos al mercurio reveló un aumento de la incidencia de abortos espontáneos (70).

### 1.2.3.2 METILMERCURIO

La toxicidad del metilmercurio es mucho mayor que la de los compuestos inorgánicos de mercurio. Los efectos perjudiciales del metilmercurio mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido. Es un potente neurotóxico y el sistema nervioso del feto en desarrollo es el órgano diana.

#### **1.2.3.2.1 Efectos neurológicos**

Los efectos nocivos del mercurio y específicamente del metilmercurio se conocen desde finales de los años 50, debido a la intoxicación masiva que se produjo por el consumo de pescado contaminado en la bahía de Minamata (Japón) (72). Una empresa química vertía directamente en el agua de la bahía el mercurio que empleaba como catalizador para la producción industrial de acetaldehído. Entre 1953 y 1960 murieron 78 personas y hubo muchísimos afectados. La prevalencia general de trastornos neurológicos y mentales en la región de Minamata era de 59%. Estos efectos se centraban principalmente en el SNC y diferían dependiendo de si se afectaba un SNC en desarrollo o adulto. En adultos el daño provocado por MeHg va dirigido a estructuras cerebrales específicas como la capa de células granulares de cerebelo y la corteza visual. En cambio, los efectos del MeHg en cerebros en desarrollo son más difusos y extensos ya que afectan a procesos de formación de microtúbulos, migración neuronal y división celular (105;106). En cerebros en desarrollo, el tiempo de inicio de la exposición al tóxico correlaciona con la severidad de los efectos



inducidos, es decir cuánto más temprana sea la exposición, mayores son los efectos observados en el cerebro. Los signos clínicos más comunes en los adultos fueron parestesias periorales y distales, ataxia, estrechamiento del campo visual, problemas de audición, trastornos del habla, temblores de manos y pies, etc. En los casos graves se producía una encefalopatía grave que conducía al coma y a la muerte. En 1965, la mortalidad fue del 44,3%. El examen del cerebro de los pacientes gravemente afectados que fallecieron reveló una atrofia pronunciada (55% del volumen y peso normales) con cavidades quísticas y focos esponjosos. Las concentraciones de mercurio en el pelo estuvieron comprendidas entre 50 y 700 µg/g.

El metilmercurio atraviesa la placenta por lo que los niños afectados intraútero presentaban un cuadro análogo a una parálisis cerebral grave, con un grave retraso en el desarrollo, ceguera, sordera y alteraciones del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos (70).

Otro incidente ocurrió en Irak. En otoño de 1971, Irak importó gran cantidad de semillas de cebada y trigo tratadas con un fungicida a base de metilmercurio y las distribuyó para su siembra en la primavera de 1972. A pesar de las advertencias oficiales, el grano fue molido y los granjeros utilizaron la harina para hacer pan. Como resultado, más de 6.500 personas fueron hospitalizadas y 459 fallecieron. Los síntomas y signos del envenenamiento por metilmercurio así como los cambios histopatológicos también se centraban en el sistema nervioso central. Los síntomas aparecían en promedio 1 a 2 meses tras la exposición. La concentración de mercurio en sangre era mayor en los recién nacidos y en los niños de corta edad, que podían haber estado expuestos intraútero o durante la lactancia, que en los adultos. En los niños se observó retraso mental, retraso en las etapas del desarrollo, alteraciones del tono muscular y de las funciones sensoriales. Hubo también muchos afectados de ceguera y sordera. En adultos, los síntomas dependían de la dosis y, entre las personas más gravemente afectadas, se observó ataxia, visión borrosa, alteraciones del lenguaje y dificultades de audición (74;107).

A diferencia de las exposiciones a largo plazo que tuvieron lugar en Japón, la epidemia de envenenamiento por metilmercurio que ocurrió en Iraq fue de corta duración, pero la magnitud de la exposición fue grande.

Analizando los estudios de estas graves intoxicaciones, la OMS estimó que el 5% de los adultos expuestos a metilmercurio experimentarían efectos neurológicos con una concentración en sangre de 200 µg/L (lo que corresponde en cabello aproximadamente a 50 µg/g). Sin embargo, esta estimación fue cuestionada por Kosatsky y Foran al reanalizar estos estudios y sugirieron que la concentración más baja de mercurio que produce alteraciones clínicas es probablemente muy inferior (77).

De manera que tras estos lamentables incidentes, las investigaciones se dirigieron a conocer los riesgos que suponía para la salud pública, una exposición crónica pero baja al metilmercurio, por un consumo habitual de pescado.

Una serie de grandes estudios epidemiológicos han mostrado recientemente que el metilmercurio de la dieta de mujeres embarazadas constituida por productos marinos parece producir efectos sutiles y persistentes en el desarrollo mental de los niños, que se observan desde el comienzo de la edad escolar. Estos efectos se producen aunque el mercurio se encuentre en concentraciones bajas, alrededor de 1/10 - 1/5 de las concentraciones que producen efectos observados en adultos.

El primero de estos estudios se realizó en Nueva Zelanda. De una cohorte de 11.000 mujeres que habían tenido un hijo en 1978, se determinó el mercurio en 1000 mujeres que referían haber comido pescado 3 veces a la semana durante el embarazo. En 73 mujeres se observaron cifras por encima de 6 µg/g de mercurio en cabello, constituyendo el grupo de alta exposición. En el primer seguimiento, a los 4 años, se examinaron a 31 niños de este grupo de elevada exposición y 31 niños controles con baja exposición y fueron pareados para factores de confusión (grupo étnico de la madre, edad, lugar y fecha de nacimiento). El grupo de exposición elevado mostró puntuaciones significativamente inferiores en el Denver Development Screening Test, que es un test estandarizado que evalúa el desarrollo mental y motor del niño.

De la cohorte original se hizo un seguimiento a la edad de 6 años. Se tomaron 61 niños del grupo de elevada exposición, se dividieron en tres grupos y se parearon con 3 grupos control. Un grupo cuyos niveles de mercurio en la madre habían sido de 3-6 µg/g, y dos grupos con niveles < a 3 µg/g. Los grupos se parearon para las siguientes variables de confusión: grupo étnico, edad, lugar de residencia, sexo del niño y número de comidas de pescado. Se evaluó la función psicológica con la escala Wechsler de inteligencia para niños (WISC-R), la función motora y sensorial mediante la escala de habilidades infantiles de McCarthy y una prueba de evaluación del desarrollo del lenguaje oral. Se observaron peores puntuaciones estadísticamente significativas cuanto mayor era la concentración de mercurio en el pelo de la madre. Hallaron una disminución de 3 puntos en el cociente intelectual, en los niños cuyas madres tenían concentración de mercurio en el pelo > de 6 µg/g (76;108-110).

Otro de los grandes estudios se realizó en las islas Feroe, situadas en el Atlántico Norte entre Noruega e Islandia. En este archipiélago la población tiene una exposición elevada a metilmercurio por su costumbre de pescar y consumir ballenas calderón. Sin embargo, en el estudio se observó que el consumo de pescado era variado aunque se asociaba con la ingesta de calderón. La primera cohorte consistió en 1021 niños nacidos durante un período de 21 meses entre 1986-1987 (111). La exposición prenatal a metilmercurio se estimó mediante la determinación de la concentración de mercurio total en cordón umbilical y cabello materno. Un total de 917 niños (el 90.3%) participaron a los 7 años en una exploración neurológica minuciosa que incluía pruebas neurológicas funcionales, evaluación de la función sensorial y pruebas de coordinación motora. Además se hizo especial hincapié en la evaluación de la función neurofisiológica y neuropsicológica mediante tests específicos. A los 14 años se repitió la evaluación, de nuevo con una tasa de participación muy elevada (112).

Tanto a los 7 como a los 14 años se observó que las áreas más afectadas y que mostraban asociación con la exposición prenatal a metilmercurio eran la atención, el lenguaje y la memoria verbal y en menor

medida la velocidad motora y la función visuoespacial. Observaron que al doblar la concentración de mercurio se producía una disminución de 1,5 (0.85-2.4) puntos en el cociente intelectual (108).

Se controlaron factores de confusión como la edad, sexo y los bifenilos policlorados (PCBs), estos últimos neurotóxicos que podrían potenciar la neurotoxicidad del MeHg. También se observaron latencias retardadas de los potenciales evocados auditivos y una disminución de la variabilidad del ritmo cardíaco asociándose con la exposición a mercurio (76;112;113).

De manera que los resultados de este estudio mostraron que los efectos sobre el sistema nervioso central debidos a la exposición a metilmercurio son multifocales y permanentes. Además se observó que el mejor biomarcador de exposición era la sangre del cordón umbilical.

Otro de los grandes estudios de cohorte que se diseñaron para ver a nivel poblacional los efectos del metilmercurio es el de la islas Seychelles, situadas en el océano Índico, al noreste de Madagascar. La cohorte piloto incluía 800 madres. A los 66 meses se evaluaron 217 niños con el McCarthy General Cognitive index, Perceptual Performance subscale, el Preschool Language Scale Total Language y la subescala de comprensión auditiva. Se observó una asociación negativa con el contenido en mercurio en pelo materno. Sin embargo, cuando los autores eliminaron los aparentes valores extremos, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas con la comprensión auditiva.

El estudio completo incluyó una evaluación de los niños a los 6.5, 19, 29 y 66 meses y a los 8 años. En general no se observó una asociación clara entre las áreas evaluadas y el contenido de mercurio en el cabello materno a excepción de una disminución en la destreza motora fina (mayor tiempo para completar el *grooved pegboard test* con la mano no dominante) en los casos que habían tenido una exposición fetal a mercurio más elevada (114).

Se ha intentado dilucidar el por qué de estas diferencias entre estos estudios. Factores como el tipo de biomarcador de exposición considerado pueden influir en estas diferencias. En las islas Feroe se observó que aunque

también recogieron y analizaron cabello de la madre, el mejor biomarcador de exposición era la sangre del cordón umbilical. En Nueva Zelanda utilizaron cabello materno pero recogido tras el parto, pero en el estudio de las islas Seychelles recogieron la muestra de cabello materno 6 meses después del parto, identificando el segmento que representó el embarazo asumiendo que el cabello crece 1,1 cm por mes, lo que puede conducir a errores (76). Además, las pruebas neurocognitivas y neuroconductuales tienen connotaciones culturales y las traducciones pueden degradar la validez de los mismos cuando se aplican en otros países como en las Islas Seychelles (108). Por ello, tiene gran importancia que se observen diferencias significativas en una prueba como el *groove pegboard test*, que no tiene connotación cultural.

También se han propuesto otras hipótesis como la ingesta de algunos nutrientes que pudieran modificar el metabolismo o la toxicidad del mercurio (77).

En el año 2000 la Academia Nacional de las Ciencias y el Centro de Investigación Nacional (NAS/NRC) de EEUU opinaron que el estudio más fiable era el de las Islas Feroe y concluyeron que existía una fuerte evidencia de la neurotoxicidad fetal del metilmercurio. Los aparentes resultados negativos de las islas Seychelles, no les disuadieron ya que creían se debían a que la cohorte era más pequeña que la de las islas Feroe y que sólo tenía el 50% de potencia estadística para detectar los efectos hallados en el otro estudio (77).

Aunque como se ha comentado anteriormente los efectos perjudiciales del metilmercurio mejor documentados son los que se producen sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y el recién nacido, cada vez hay más estudios que indican que el metilmercurio también puede afectar a la función cognitiva en adultos.

Se han observado déficits asociados al mercurio en las funciones motoras, psicomotoras, visuales y cognitivas en poblaciones del Amazonas brasileño (115), grandes consumidores de atún en Italia (116) y en poblaciones que viven cerca de industrias cloroalcalinas (117). Sin embargo, en el estudio Baltimore realizado en EEUU en el que participaron sujetos de 50-70 años cuya media geométrica fue de 2,1 µg/L, muy inferior a la de los estudios anteriores,

no se observó evidencia consistente de efectos negativos en las pruebas neuropsicológicas (118).

#### **1.2.3.2.2 Efectos cardiovasculares**

En los últimos años ha aumentado la evidencia científica sobre los efectos nocivos del metilmercurio sobre el sistema cardiovascular en adultos.

Parece ser que el metilmercurio aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Especialmente se observa un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio y de cardiopatía isquémica, hipertensión y de alteraciones en la variabilidad del ritmo cardíaco (77;119). La asociación más fuerte se observa con el riesgo de infarto agudo de miocardio en hombres adultos (120-122). Es de destacar el hecho de que estos efectos adversos sobre el sistema cardiovascular se observan con concentraciones de mercurio muy inferiores a las asociadas con neurotoxicidad (121).

Los efectos adversos del mercurio en la enfermedad cardiovascular se observaron por primera vez en el estudio de cohorte KIID (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor), cuyos resultados fueron publicados en 1995 por Salonen et al. El estudio KIID es un estudio en curso prospectivo de base poblacional que está diseñado para investigar los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y eventos relacionados en una población aleatoria compuesta por hombres del este de Finlandia. Entre 1984 y 1989 participaron 2682 hombres de 42 a 60 años y se recogieron muestras de cabello como biomarcador de exposición al mercurio. Se siguieron durante 6 años y se observó que el riesgo relativo de eventos coronarios agudos y de muertes por cualquier causa se hallaba incrementado significativamente en el tercil más elevado de contenido de mercurio ( $> 2,0 \mu\text{g/g}$ ). El riesgo era de 1,96 (IC95%: 1,23-3,13) para accidentes isquémicos coronarios y de 2,26 (IC 95%: 1,43-3,56) para las muertes por cualquier causa(121). Se observó también un aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y coronaria pero este aumento no fue significativo probablemente debido al escaso número de eventos.

El seguimiento de los siguientes 4 años fue realizado por Rissanen y observaron que un elevado contenido de mercurio en el cabello atenuaba los efectos beneficiosos de los ácidos grasos del pescado sobre el riesgo de accidentes isquémicos coronarios agudos.

En el último seguimiento de esta cohorte realizado por Virtanen et al, se siguieron a los participantes durante 4 años más, de manera que se siguió a la cohorte una media de 13,9 años. Durante este tiempo hubo 282 accidentes isquémicos coronarios, 132 casos de enfermedad cardiovascular, 91 casos de enfermedad coronaria y 525 muertes. Se dividió a los hombres en terciles y se observó que los hombres en el tercil más elevado ( $>2 \mu\text{g/g}$ ) tenían un riesgo después de ajustar para múltiples factores de 1,60 (IC95%: 1,24-2,06) de evento coronario agudo, de 1,68 (IC 95%: 1,15-2,44) de enfermedad cardiovascular, de 1,56 (IC95%: 0,99-2,46) de enfermedad coronaria, de 1,38 (IC95%: 1,15-1,66) de muerte por cualquier causa, cuando se comparaba con los hombres en los otros dos terciles inferiores. Además, para cada microgramo de mercurio en cabello, el riesgo de evento coronario agudo aumentaba un 11% (95%IC:6-17%), el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentaba un 10% (IC 95%: 2-19%), el riesgo de muerte por enfermedad coronaria aumentaba un 13% (IC 95%: 3-23%) y el riesgo de muerte por cualquier causa un 5% (IC 95%: 1-9%)(120;122).

Además, el estudio KIHHD ha sido el único en informar sobre el efecto negativo del mercurio sobre la progresión de la aterosclerosis. Salonen et al estudiaron a 1014 hombres de la cohorte KIHHD y determinaron el grado de aterosclerosis en la carótida mediante una valoración ultrasonográfica del grosor de la íntima media de la arteria carótida. Hallaron que por cada aumento de 1 microgramo/g de mercurio en cabello aumentaba el grosor en 8  $\mu\text{m}$  y cuando se dividieron a los hombres en quintiles de acuerdo a su contenido en mercurio en cabello, el incremento de grosor fue un 32% mayor en el quintil más elevado que en los quintiles inferiores tras ajustar por los factores de confusión relevantes (121;123).

En el año 2002 Guallar y col presentaron los resultados del proyecto EURAMIC (European Community multicenter study on Antioxidants, Miocardial

Infarction and Breast Cancer) en el que participaron 8 países europeos e Israel. Es un estudio casos-controles, en el que evaluaron la asociación entre mercurio y el ácido docosahexaenoico (DHA) con el riesgo de infarto agudo de miocardio en 684 casos hombre y 724 controles hombre de menos de 70 años. Se midió el mercurio en las uñas y el DHA en tejido adiposo. Se observó que el contenido de mercurio en las uñas se asociaba directamente con el riesgo de infarto de miocardio y que la concentración de DHA en tejido adiposo se asociaba inversamente con el riesgo. Lo que sugiere que el mercurio puede disminuir los efectos beneficiosos del consumo de pescado en la salud cardiovascular como se observó también en la cohorte KIHG (122)

Sin embargo, otro estudio realizado en profesionales de la salud en EEUU, no halló una asociación entre mercurio y enfermedad coronaria. Se cree que es debido a que el 63% de los controles eran dentistas y tenían una exposición a mercurio más de dos veces superior al resto de los grupos de la cohorte, aunque por ahora se desconoce si el mercurio elemental o inorgánico actúa de la misma manera sobre el sistema cardiovascular que el orgánico (124)

En cuanto al riesgo de hipertensión, la asociación es más débil. En el estudio de las islas Feroe se halló asociación entre un aumento de la presión diastólica y sistólica en los niños a los 7 años de edad y exposición gestacional a metilmercurio. Sin embargo, esta asociación no se observó cuando se volvieron a examinar a los niños a los 14 años. La disminución de la variabilidad en el ritmo cardiaco se asoció con la exposición a metilmercurio y este efecto persistió a los 14 años aunque se desconoce la importancia clínica de este hallazgo en niños (77). Recientemente en un estudio realizado en el Amazonas, aunque los resultados de presión arterial eran relativamente bajos, se halló una asociación estadísticamente significativa después de ajustar mediante un análisis de regresión logístico, entre la concentración de mercurio en cabello y la presión arterial. El Odds Ratio (OR) para presión sistólica elevada ( $>130$  mmHg) y mercurio en cabello  $> 10$   $\mu\text{g/g}$  era de 2,91 (1,26-7,28) teniendo en cuenta la edad, el índice de masa corporal, el tabaco, el género y la comunidad a la que pertenecían (125).



#### 1.2.4 MECANISMOS DE ACCIÓN DEL METILMERCURIO

La liposolubilidad de los compuestos de mercurio promueve su acumulación en compartimentos muy ricos en lípidos como el cerebro.

La elevada afinidad del MeHg por los grupos tioles convierte a las proteínas o péptidos que contienen residuos de cisteína en moléculas susceptibles de ser modificadas estructural y funcionalmente en cualquier compartimento subcelular. En los sistemas biológicos, el MeHg se halla formando complejos con cisteína, homocisteína, metalotioninas, glutatión o albúmina entre otros, por lo que no existe un único mecanismo ni una única molécula diana capaz de explicar la multitud de efectos neurotóxicos inducidos por el MeHg en el SNC. Los efectos del MeHg sobre la integridad celular y tisular han sido estudiados en animales de experimentación y en distintos modelos celulares incluyendo células gliales, células madre neuronales, neuroblastomas, y cultivos primarios en especial de células granulares de cerebro (126).

Además de los efectos nocivos en la estructura celular del SN, otros elementos como la transmisión nerviosa (receptores, señalización celular, síntesis, degradación y transporte de neurotransmisores), la homeostasis del calcio, los procesos relacionados con la respiración mitocondrial y la obtención de energía y finalmente la síntesis de proteínas ADN y ARN se barajan como las principales dianas del MeHg en el SN (126;127).

El metilmercurio produce inhibición de la síntesis de proteínas y alteración de la fosforilación de las mismas. La tubulina es una de las proteínas cuya fosforilación está incrementada por MeHg, afectando su función en los procesos celulares en los que participa.

El ión calcio desempeña un papel crítico en los procesos de muerte en el sistema nervioso. Diferentes trabajos realizados con distintos modelos neuronales han demostrado que las exposiciones a corto plazo a MeHg alteran la homeostasis del calcio. Por otra parte, la utilización de quelantes o inhibidores de los canales del calcio protege de ciertos efectos tóxicos entre ellos de la muerte neuronal (126;128).

El citoesqueleto, implicado en el movimiento y en procesos de división celular es una de las dianas específicas del MeHg, y en especial los microtúbulos. La integridad de los microtúbulos es fundamental para el desarrollo del SN, la proliferación celular, la migración de células mitóticas durante la formación de la corteza cerebral y cerebelar, para la extensión y estabilización de las neuritas y para el transporte axodendrítico. Todos estos procesos están alterados por la presencia de MeHg.

Los efectos del mercurio sobre la transmisión sináptica pueden ocasionar debilidad muscular y alteraciones en el SNC. Los compuestos de mercurio son capaces de alterar la función de los receptores GABA, NMDA, de dopamina y de acetilcolina de tipo nicotínico y muscarínico afectando la transmisión nerviosa (126). Además, el cerebro es un órgano especialmente vulnerable al estrés oxidativo debido a la elevada tasa de actividad metabólica oxidante, a la alta demanda energética para el transporte de neurotransmisores e iones, a la elevada concentración de sustratos oxidables como los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas, a la generación endógena de ROS, a la alta relación superficie de membrana/volumen citoplasmático y finalmente a los bajos niveles de mecanismos intracelulares de protección (GSH, melationinas, catalasa y glutatión peroxidasa). El estrés oxidativo, asociado a una acumulación de especies reactivas tóxicas (EROs, especies reactivas de nitrógeno) procedente de la alteración del equilibrio entre los componentes celulares prooxidantes y antioxidantes, es un factor fundamental de la neurotoxicidad mediada por MeHg. El MeHg es capaz de alterar distintas funciones mitocondriales incluyendo la respiración y la fosforilación oxidativa además de inducir cambios en la concentración de calcio mitocondrial. El MeHg altera la cadena de transporte de electrones a nivel del complejo III (ubiquinol: citocromo c oxidoreductasa) de la cadena respiratoria mitocondrial, traduciéndose en un incremento de EROs, una depleción de GSH y un aumento de la peroxidación lipídica (126). Además, es capaz de reducir los niveles de ATP intracelular en células granulares del cerebelo promoviendo la apertura del poro de permeabilidad transitoria en la mitocondria, proceso irreversible que se acompaña de una hinchazón de la mitocondria que conduce a la liberación de  $\text{Ca}^{+2}$ , de factores mitocondriales como el citocromo c y el

factor inductor de apoptosis. Los antioxidantes ejercen una mayor protección de la muerte neuronal inducida por MeHg que los inhibidores de canales y transportadores de calcio, lo que indica que el estrés oxidativo es la principal causa de neurotoxicidad.

La neurodegeneración provocada por MeHg cursa tanto con apoptosis como con necrosis, dos tipos de muerte celular bien diferenciadas morfológica y molecularmente, dependiendo de la concentración y el tiempo de exposición(128). La muerte apoptótica puede cursar por distintas vías según el mecanismo intracelular activado. Existen dos vías principales de apoptosis, la vía extrínseca dependiente de la activación de los receptores de muerte y la vía intrínseca dependiente de las mitocondrias. Generalmente, la muerte apoptótica dependiente de la activación de los receptores de muerte cursa con la activación de la caspasa 8, seguida por la activación directa de las caspasas efectoras (3,6 o 7) o de factores citosólicos pro-apoptóticos como BID, capaz de activar la vía intrínseca de apoptosis. La vía intrínseca de apoptosis, iniciada por estímulos externos o internos (estrés oxidativo, agentes tóxicos, etc) conduce a la permeabilización de la membrana mitocondrial, liberación del citocromo c y activación de las caspasas efectoras (126).

Por otro lado, existen también evidencias de la muerte apoptótica inducida por metilmercurio dependiente de la activación de la caspasa 3, de muerte apoptótica mediada por el factor inductor de apoptosis, por las proteasas lisosomales y por las calpaínas (proteasas dependientes de calcio).

A nivel cardiovascular existen varios mecanismos de acción por los que el mercurio produce efectos cardiotóxicos. La oxidación de la LDL se considera el acontecimiento clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Existen varios mecanismos por los que el mercurio puede promover la peroxidación lipídica y la aterosclerosis. El mercurio tiene una elevada afinidad por los grupos sulfidrilos del glutatión, N-acetilcisteína, ácido alfa lipoico, etc. que proporcionan del 10-50% de la capacidad antioxidante proteica del plasma. La disminución de la disponibilidad de estos antioxidantes reduce las defensas e incrementa el estrés oxidativo.

El mercurio tiene mucha afinidad por el selenio, uniéndose a él y formando complejos insolubles. De manera que el mercurio reduce la biodisponibilidad del selenio y por consiguiente la actividad de la glutatión peroxidasa, promoviendo también la peroxidación lipídica y la aterosclerosis. Se ha observado en pacientes con enfermedad coronaria que una disminución en la actividad de la glutatión peroxidasa se asociaba con un incremento del riesgo independiente de accidentes cardiovasculares(129). Además, el mercurio también produce inactivación de la superóxido dismutasa, la catalasa y la paraoxonasa. El mercurio como es un metal de transición puede actuar como catalizador en las reacciones tipo Fenton, que tienen como resultado la formación de radicales hidroxilo muy reactivos induciendo disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

La capacidad del mercurio para unirse a grupos tiol también puede provocar la inhibición de la activación del factor nuclear  $\kappa$ B que está implicado en respuestas inflamatorias. Además puede suprimir la producción de NO.

También existe evidencia *in vitro* de que el mercurio puede inducir cambios en la agregación plaquetaria uniéndose a grupos tiol de la ATPasa Na-K de membrana. El bloqueo de los canales de calcio podría facilitar el desarrollo de arritmias (121)

Resumiendo, se han demostrado numerosos efectos tóxicos del mercurio en estudios *in vitro*, en animales y en humanos. Sobre el sistema cardiovascular produce estrés oxidativo, promueve la inflamación, la trombosis, la disfunción endotelial, la dislipidemia, y alteración de la función inmune y mitocondrial (129).

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1. HIPÓTESIS**

La liberación de plomo en el medio ambiente ha disminuido en los últimos años en los países desarrollados, sobre todo por la prohibición de la adición de plomo a la gasolina, lo que ha supuesto un importante descenso de los niveles de plomo en la población general. En España, desde la introducción de la gasolina sin plomo los niveles de plomo atmosférico han disminuido en más de un 95%. Pero existen otras fuentes de exposición conocidas en la población general como son el agua procedente de tuberías con plomo y el uso de vasijas de barro vidriada con plomo para la preparación o almacenamiento de alimentos. Nuestra hipótesis se centra en identificar factores de exposición conocidos, asociados a las concentraciones actuales de plomo en sangre

En cuanto al mercurio, el consumo de pescado constituye la fuente de exposición principal al mismo en la población general. Dentro de la Unión Europea somos uno de los países con un consumo más elevado de pescado, por lo que nuestra población de estudio podría tener ingestas de mercurio y concentraciones de mercurio en sangre muy próximas o superiores a las recomendaciones internacionales. La hipótesis planteada es que los trabajadores del Hospital Clínico San Carlos tienen concentraciones elevadas de mercurio en sangre principalmente como consecuencia del consumo de pescado.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo general de nuestro estudio es determinar la concentración de plomo y mercurio en sangre de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos e identificar factores de exposición asociados.

Para lograr este objetivo general se han planteado los objetivos específicos siguientes:

1. Describir la concentración de plomo en sangre en la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.

2. Identificar y estudiar los factores (personales, sociodemográficos, de hábitos de vida, exposición laboral, características de la vivienda, exposición al tráfico, el empleo de recipientes de barro para cocinar y/o almacenar alimentos, el tipo de agua de consumo y/o cocina y la práctica de actividades en el tiempo de ocio que conlleven una exposición al plomo) que se asocian a niveles elevados de plomo en sangre.
3. Identificar y estudiar los factores que se asocian a niveles  $\geq 2$  microgramos/dL de plomo en sangre.
4. Describir la concentración de mercurio en sangre en la población laboral del Hospital Clínico San Carlos y compararla con el límite establecido por la EPA.
5. Estimar la ingesta de pescado y marisco de la población laboral del hospital clínico San Carlos.
6. Evaluar la asociación de los niveles de mercurio en sangre con factores sociodemográficos, amalgamas dentales, vacunación previa, exposición laboral y la ingesta de pescado.
7. Estimar la ingesta de metilmercurio, de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos, a través del consumo de pescado y compararla con las regulaciones internacionales (JECFA; EPA/NRC).



### **III. MATERIALY MÉTODOS**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal.

## **2. UNIVERSO**

Población laboral no expuesta de la Comunidad de Madrid.

## **3. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Del total de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos, han participado 395 empleados.

## **4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Se calcula el tamaño muestral del estudio para un nivel de confianza del 95% (error  $\alpha$  del 5%), una precisión del 0,32, en base a una desviación típica de 3,2 de los datos de plomo de la población laboral del Hospital Gómez Ulla (130) . El tamaño muestral resultante es de 374 personas.

## **5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se han incluido en el estudio todos los empleados del Hospital Clínico San Carlos que voluntariamente han querido participar en el estudio y firmar el consentimiento informado previamente. No se ha considerado ningún criterio de exclusión.

## **6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se envió a todos los empleados una circular con la nómina de diciembre de 2007, en la que se les invitaba a participar en el estudio y se explicaban las características del mismo (Anexo I). En la circular aparecía el número de teléfono de la Unidad de Elementos Traza para pedir cita para la extracción de sangre en la Unidad. Además se publicitó el estudio mediante carteles en los puntos de información del hospital (Anexo II). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado (Anexo III) previamente a la realización del estudio.

## **7. PERÍODO DE ESTUDIO**

La extracción de sangre y la administración de las encuestas se llevaron a cabo entre el 1 de enero de 2008 y el 20 de marzo de 2008. Entre septiembre y noviembre de 2007 se elaboraron los cuestionarios PESA y el EMA (ANEXOS IV y V) y posteriormente se registraron en el registro de la Propiedad Intelectual. En las primeras semanas del mes de diciembre se realizaron los trabajos de preparación y planificación de las citas para la extracción de sangre y administración de cuestionarios.

## **8. VARIABLES**

Variables dependientes:

- Concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ): variable continua
- Concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ): variable continua

Variables independientes:

- Variables sociodemográficas: edad, lugar de residencia, nacionalidad, estado civil, nivel de estudios, categoría profesional.
- Hábitos de vida: consumo de alcohol, tabaco y realización de ejercicio.
- Antecedentes personales: embarazo, menopausia, enfermedad actual, tratamientos farmacológicos.
- Variables de exposición laboral al plomo.
- Variables relacionadas con las características de la vivienda: antigüedad de la casa, pintura, presencia de tuberías de plomo, vidrios emplomados.
- Variables de exposición al tráfico en el lugar de residencia y de trabajo.
- Variables relacionadas con utensilios de cocina (barros esmaltados) y el tipo de agua utilizado tanto para beber como para cocinar.

- Variables de exposición durante el tiempo de ocio: pinturas y esmaltes, cerámicas, jardinería y caza.
- Amalgamas dentales
- Consumo de alimentos procedentes del mar (pescado, marisco y cefalópodos).

## **9. RECOGIDA DE DATOS**

### **9.1 CUESTIONARIOS PESA<sup>®</sup> Y EMA<sup>®</sup>**

A los sujetos participantes se les administró el cuestionario estandarizado PESA<sup>®</sup>, de exposición al plomo y al cadmio que consta de 75 preguntas y el cuestionario EMA<sup>®</sup> de frecuencia de consumo de alimentos procedentes del mar, que consta de 80 preguntas y que incluye el consumo de pescado fresco o congelado, marisco, cefalópodos y pescado en conserva. Ambos cuestionarios recogen los datos de las variables independientes estudiadas

Los cuestionarios fueron autoadministrados, pero se facilitaron previamente unas instrucciones para rellenarlo y se supervisó la cumplimentación de los mismos en el momento de entrega en todos los casos.

Ambos cuestionarios fueron diseñados por nosotros y se elaboraron para la realización de este estudio.

#### **9.1.1 Codificación y tabulación**

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1=sí, 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico. Se adscribieron los valores numéricos marginales a cada categoría de respuesta en el protocolo.

## **A) Cuestionario PESA®:**

### **VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE HÁBITOS DE VIDA**

Cuestionario estandarizado adaptado del protocolo Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Project del estudio MONICA Management Centre Cardiovascular Disease Unit World Health Organization (OMS-MONICA) para variables demográficas y de hábitos de vida:

#### **-Sociodemográficas.**

**Edad.** Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).

**Sexo.** Variable cualitativa. 1=hombre, 2= mujer.

**Menopausia:** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no

**Embarazo:** Variable cualitativa. 1= sí, 2= no

**Estado civil.** Variable cualitativa. 1=soltero, 2=casado ó en pareja, 3=viudo, 4=separado ó divorciado.

**Población y provincia de nacimiento.** Se especifica literalmente el lugar nacimiento.

**Lugar de residencia actual:** Variable cualitativa. 1=centro ciudad, 2=barrio residencial, 3=hábitat rural .

**Tiempo de estancia en el mismo (años/meses).** Variable cuantitativa.

**Educación.** Variable cualitativa. 1=sin estudios, 2=primarios, 3= secundarios, 4=formación profesional/módulos, 5=universitarios

## **-Hábitos de vida**

### **Alcohol**

- Consumo de alguna bebida alcohólica. Variable cualitativa: 1=sí, 2=no.
- Frecuencia de la ingesta. 1= a diario, 2=3-4 veces/semana, 3= 1-2 veces por semana, 4=ocasionalmente.
- Cantidad/día. Variable cuantitativa

### **Tabaco**

- Fumador. Variable cualitativa: 1=sí, 2=no, 3=exfumador.
- Tipo de tabaco. 1=cigarros, 2=puros, 3=pipa, 4=combinaciones.
- Cantidad/día. Variable cuantitativa.
- Edad de inicio de fumar. Variable cuantitativa.
- Cambio en la cantidad fumada en los últimos 6 meses. 1=no, 2=sí, fumo menos, 3= sí, fumo más.
- Edad de finalización de fumar. Variable cuantitativa.
- Fumador de algún conviviente en lugares comunes. Variables cualitativas. 1=sí, 2=no.

**Otras sustancias.** Se valora el consumo habitual de remedios populares con concentraciones de plomo (12) como la greta, azarcón, Pay-loo-ah y Hai ge fen. Variable cualitativa.

### **Consumo de calcio**

La valoración de la ingesta de calcio de la población estudiada se realiza con el apartado de consumo de calcio sustraído del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) diseñado y validado en España (131) Este cuestionario está articulado en tres ejes: lista de alimentos, sistematización de

frecuencias de consumo en unidades de tiempo, y porción o ración estándar establecida como punto de referencia para cada alimento. De los datos obtenidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos adaptado se obtienen las frecuencias de consumo en gramos de los alimentos en cuestión. Mediante un programa diseñado ad hoc que combina los datos del cuestionario de frecuencia de consumo, los nutrientes de los alimentos contenidos en el CFCA obtenidos de las tablas de composición de alimentos y un factor de conversión que convierte la ración comestible contenida en las tablas de composición de alimentos en la ración realmente consumida por el sujeto estudiado, se obtienen tanto las cantidades de alimentos consumidas en g/día como la cantidad energética consumida y los nutrientes (macronutrientes, micronutrientes) ingeridos al día en sus unidades correspondientes. Se dispone así de una base que contiene la frecuencia al día del consumo de los nutrientes estudiados de cada uno de los individuos a los que se les administró el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, permitiendo la estimación de nutrientes y de la ingesta calórica total, información necesaria para la correcta interpretación del efecto de los nutrientes bajo consideración. Los ítems sobre consumo de productos lácteos se refieren a su ingesta habitual.

### **Ejercicio**

-Lugar de la práctica del ejercicio físico. Variable cualitativa. 1=al aire libre, 2=bajo techo, 3=ambas.

### **Uso de maquillaje y tintes de henna**

-Uso habitual de Kohl para pintarse los ojos (132). Variable cualitativa: 1=si, 2=no.

-Uso habitual de henna para teñirse el cabello (39).Variable cualitativa: 1=si, 2=no.



## **EXPOSICIÓN LABORAL**

La clasificación de las actividades laborales relacionadas con el plomo se obtuvo del “protocolo de vigilancia sanitaria específica para los/as expuestos/as a plomo” (19).

### **Trabajo del encuestado o de algún conviviente en alguna de las siguientes actividades**

Variable cualitativa. 1= fundiciones y refinados de plomo, 2=recuperación de plomo de residuos metálicos (chatarra), 3= tubos de fontanería, 4= fabricación y reciclado de acumuladores eléctricos (baterías), 5= soldadura de objetos y aleaciones de plomo, 6= tratamientos térmicos en baños de plomo, 7= fabricación de explosivos, 8= fabricación y manipulación de arseniato de plomo como insecticida, 9= fabricación y utilización de pinturas, esmaltes, barnices compuestos de sales y óxidos de plomo, 10= industrias de plástico que utilicen aditivos a base de plomo, 11= fabricación de municiones de plomo y su empleo en locales cerrados, 12= trabajos de demolición, especialmente raspado, quemado y oxicorte de materiales recubiertos con pintura de plomo, 13= fabricación de cables y trefilados, 14= fabricación de tipos de imprenta, 15= 16= cerámica, esmaltes, pigmentos, pinturas y tintes, 17= caucho.

### **Tiempo (horas) empleó/emplea al día en el puesto de trabajo actual.**

Variable cuantitativa.

### **Tiempo (años) desempeñó/lleva desempeñando el trabajo actual.** Variable cuantitativa.

### **Tiempo (años/meses) dejó dicho trabajo.** Variable cuantitativa.

### **Lavado de ropa en casa, en caso de pertenecer a algunas de las exposiciones de riesgo.** Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

## **CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA ACTUAL**

Se valoran las características de la vivienda que están relacionadas con exposición al plomo. Adaptación de cuestionario CDC a la normativa española (12).

**Distancia aproximada de la vivienda actual a alguna de las industrias especificadas en el listado del cuestionario (gasolinera, imprenta, industria de plomo, ebanistería, fábrica/taller de baterías, fábrica/taller de pinturas o barnices, taller de cerámica y refinería.** Variable cuantitativa.

**Características de la pintura de la vivienda actual (anterior al año 1991).** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

**Pintura descascarillada.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

**Restauración de la pintura de alguna habitación de la vivienda en los últimos 3 años.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

**Tiempo (años) de la vivienda actual.** Variable cuantitativa.

**Tuberías de plomo en la vivienda.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no

**Cerámica/baldosa como pavimento de la vivienda.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no

**Presencia de vidrios emplomados en la vivienda.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

## **TRANSPORTE**

Adaptación de cuestionario empleado en estudio de relación del tráfico como determinante de niveles de plomo en sangre (133).

**Tipo de transporte utilizado habitualmente (vehículo particular, motocicleta, bicicleta, autobús, a pie, otros) y tiempo utilizado (horas/día o minutos /día).** Variable cuantitativa.

**Tipo de tráfico en su vivienda.** Variable cualitativa. 1=bajo, 2=medio, 3=alto.

**Tipo de tráfico en su trabajo.** Variable cualitativa. 1=bajo, 2=medio, 3=alto.

### **UTENSILIOS DE COCINA**

Se valorarán los utensilios utilizados habitualmente en la cocina como fuentes de exposición al plomo (12).

**Tipo de agua utilizada habitualmente para cocinar.** Variable cualitativa. 1=agua del grifo, 2=agua embotellada, 3=agua filtrada.

**Estado del agua al utilizar agua del grifo.** Variable cualitativa. 1= caliente, 2=fría

**Tipo de agua utilizada habitualmente para beber.** Variable cualitativa. 1=agua del grifo, 2=agua embotellada, 3=agua filtrada.

**Guardar y preparar alimentos en utensilios de barro esmaltado.** Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

**Servir alimentos en vajilla de barro esmaltado.** Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

### **AFICIONES**

Se valorarán las aficiones que se han determinado como fuentes de exposición al plomo (12).

**Afición a la cerámica, alfarería o vidrieras.** Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

**Tiempo (horas) dedicado a la cerámica, alfarería o vidrieras.** Variable cuantitativa.

**Trabajo con greta.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

**Afición a la cerámica, alfarería o vidrieras de algún conviviente.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

**Tiempo (horas) dedicado a la cerámica, alfarería o vidrieras (conviviente).** Variable cuantitativa.

**Afición a la jardinería.** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no

**Tiempo (horas) dedicado a la jardinería.** Variable cuantitativa.

**Preparación de municiones o emplomadas si cazador o pescador:** Variable cualitativa. 1=sí 2=no

### **B) CUESTIONARIO EMA®:**

**Empastes de amalgama:** Variable cuantitativa

**Masticar chicle:** Variable cualitativa. 1=sí, 2=no

**Vacunación en los últimos 3 meses de gripe, hepatitis B o tétanos**  
(.).Variable cualitativa. 1=sí, 2=no (93).

**Consumo de los diferentes tipos de pescado:** Variable cuantitativa

### **EXPOSICIÓN LABORAL**

La clasificación de las actividades laborales relacionadas con el mercurio se obtuvo de Ministerio de Sanidad y Consumo (134).

**Trabajo del encuestado o de algún conviviente en alguna de las siguientes actividades:** Incineradoras, crematorios, producción electrolítica cloroalcalina, fabricación de termómetros, barómetros, amalgamas dentales, pilas, tubos fluorescentes, explosivos, pinturas o fungicidas a base de mercurio.  
Variable cualitativa. 1=sí, 2=no.

## **CONSUMO DE PESCADOS**

Se han incluido los pescados que se encuentran con más frecuencia en los mercados y supermercados de la comunidad de Madrid, así como los pescados más consumidos en esta comunidad según los datos facilitados por la Subdirección General de Estructura de la Cadena Alimentaria del Ministerio de Medio Ambiente Rural y Marino.

### **9.2 ESTIMACIÓN DEL CONTENIDO DE MERCURIO DE LOS PRODUCTOS MARINOS.**

El contenido de mercurio de los diferentes tipos de pescado consumidos por los participantes se obtuvo de los datos de la U.S Food and Drug Administration (135) procedentes de: FDA 1990-2004, "National Marine Fisheries Service Survey of Trace Elements in the Fishery Resource" Report 1978, "The Occurrence of Mercury in the Fishery Resources of the Gulf of Mexico" Report 2000, de los datos publicados del programa de vigilancia de alimentos del País Vasco y de un estudio realizado en Cataluña en el que analizaron especies de pescado comprados en mercados locales de Barcelona, Tarragona, Lleida, L'Hospitalet de Llobregat, Terrassa y Girona (136;137).

Se asume que la concentración de mercurio total medida en los pescados se halla en forma de metilmercurio (95%-99%) (138).

### **9.3 DETERMINACIÓN DE PLOMO Y MERCURIO**

La extracción sanguínea se realizó en ayunas a primera hora de la mañana con método desechable obteniéndose un tubo de sangre anticoagulada con EDTA K<sub>3</sub> para la medición del plomo y mercurio en sangre.

La sangre anticoagulada se almacenó en posición vertical de forma segura en una gradilla y se conservó entre +2 y +8°C hasta su procesamiento un máximo de cuatro semanas.

La concentración de plomo en sangre se midió por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS) con sistema de corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones de horno con

plataforma y temperatura estabilizada (STPF) en el espectrómetro AAnalyst 800 de Perkin-Elmer.

La concentración de mercurio en sangre se ha medido por la técnica de vapor frío en un FIMS 400 de PerkinElmer, que es un espectrómetro de absorción atómica automatizado con un sistema integrado de inyección de flujo.

#### 9.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó la firma del consentimiento informado previo a la realización del estudio (ANEXO III). Se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99). Se solicitó la autorización del Comité de Ética, del Comité de Investigación y de la Dirección del Hospital.

## 10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS

### 10.1 DETERMINACIÓN DE PLOMO EN SANGRE MEDIANTE ETAAS

La absorción atómica es el proceso que tiene lugar cuando átomos de un elemento en estado fundamental absorben energía radiante a una longitud de onda específica y pasan al estado excitado. La cantidad de radiación absorbida aumenta al hacerlo el número de átomos del elemento presentes en el camino óptico. La ley de Beer, que establece una proporcionalidad directa entre la absorbancia y la concentración, se observa en absorción atómica. Por ello se puede realizar una curva de calibración con estándares de concentración conocida en la que la parte lineal sigue la ley de Beer y realizar una determinación cuantitativa del analito presente.

La determinación de plomo en sangre se ha realizado por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica, corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones STPF.

El horno de plataforma con temperatura estabilizada (STPF) es un concepto que hace uso correcto de la instrumentación existente para maximizar la señal del analito y minimizar las interferencias. Este concepto fue propuesto por W. Slavin, D. Mannin y G. Carnrick e incluye las siguientes condiciones:

#### *1. Electrónica rápida.*

Debido a la rapidez con que se producen las señales del horno se requiere una electrónica digital rápida para seguir los perfiles de las absorbancias.

#### *2. Integración de señal.*

La velocidad de vaporización de un analito depende a menudo de la matriz. Así, cuando la matriz de los patrones y de las muestras difiere, las absorbancias de altura de pico pueden ser diferentes. El empleo de absorbancia integrada ayuda a corregir las diferentes velocidades de vaporización.

### *3. Exacta corrección de fondo (efecto Zeeman)*

La corrección de fondo es necesaria para eliminar las señales de absorción que no son debidas al analito de interés. Los dos tipos de corrección de fondo principales son la corrección por fuente continua y la corrección por efecto Zeeman. Los sistemas de corrección de fondo miden la señal de absorción de fondo y la restan de la señal de absorción total (absorción atómica + fondo), dando una señal corregida. Cuando se somete un átomo a un campo magnético intenso, las líneas de emisión o absorción se desdoblarán en tres o más componentes polarizados. Este fenómeno se conoce como efecto Zeeman. Debido a que sólo afecta a los átomos se puede emplear para separar la absorción atómica de la señal del fondo. En el caso más simple este desdoblamiento origina tres líneas, el componente  $\pi$  es polarizado linealmente con el vector eléctrico paralelo al campo magnético y dos líneas desplazadas (componentes  $\sigma$ ) que están polarizadas circularmente, en direcciones opuestas, con los ejes de polarización paralelos al campo magnético. En los instrumentos Zeeman la diferencia entre las medidas realizadas con el campo magnético apagado y encendido da lugar a la señal de absorción atómica del analito. Esta técnica proporciona la corrección de fondo exactamente a la longitud de onda en que se mide la absorción atómica, a diferencia de la corrección de fondo por fuente continua (lámpara de Deuterio), permitiendo en muchos casos eliminar el efecto de matriz, junto con el resto de condiciones STPF.

### *4. Calentamiento rápido del horno (200°/seg)*

La elevada velocidad de calentamiento permite una mayor estabilización térmica hasta que el elemento es volatilizado, permitiendo menores temperaturas de atomización.

### *5. Plataforma de L'vov y tubos de grafito con recubrimiento pirolítico*

La plataforma de L'vov permite que el sistema alcance el equilibrio térmico antes de la atomización. El recubrimiento pirolítico minimiza la reacción del analito con la superficie de grafito.

### *6. Parada de gas durante la atomización.*



La interrupción de la corriente de gas en el interior del tubo es importante para la estabilización térmica, ofreciendo una mayor sensibilidad para todos los elementos.

#### *7. Empleo de modificadores de matriz.*

Los modificadores de matriz reaccionan con el analito formando un compuesto más estable térmicamente, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización.

Todos estos parámetros están en cierta manera relacionados entre sí y se deben usar en conjunto para obtener el mayor beneficio a las condiciones STPF, que idealmente elimina las interferencias.

### **10.1.1 Instrumentación**

Para la determinación de plomo se utilizó un espectrómetro de absorción atómica AAnalyst 800 de Perkin-Elmer con corrección de fondo Zeeman de configuración longitudinal, con automuestreador AS-800.

Se emplearon tubos de grafito con recubrimiento pirolítico de calentamiento transversal, con plataforma integrada de L'vov.

Se utilizó una lámpara de Pb de descarga sin electrodos (EDL) de Perkin-Elmer con una intensidad de 440 mA.

#### **a) Condiciones instrumentales**

Las condiciones instrumentales utilizadas fueron:

- Longitud de onda: 283.3 nm
- Rendija: 0.7 nm
- Lectura: área de pico
- Tiempo de integración: 4 seg.
- BOC: 2 seg
- Volumen de muestra: 20 µL

## b) Programa de temperaturas

Se optimizó el programa de temperaturas, variando un poco las condiciones recomendadas por el fabricante (tabla 2 y figura 2), adecuándolo a nuestras condiciones instrumentales y a nuestro modificador de matriz.

Observamos que era mucho más efectivo desdoblar la etapa de secado, ya que con una única etapa se producía ebullición de la muestra, con las consiguientes salpicaduras produciéndose pérdida de muestra y una disminución de la precisión analítica.

De igual modo observamos mejores resultados de precisión y exactitud desdoblando la etapa de mineralización. Además, al utilizar un modificador de matriz a base de nitrato de paladio y de nitrato de magnesio se pudieron alcanzar temperaturas más elevadas que las recomendadas eliminando completamente los componentes volátiles no deseados de la matriz. Esta mezcla produce un aumento de la estabilidad térmica de las interacciones analito-modificador, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización sin que se produzca volatilización del analito antes de su determinación en la subsiguiente etapa de atomización, eliminándose de forma eficaz las interferencias de matriz. El magnesio produce una dispersión homogénea del paladio, lo que aumenta la difusibilidad del analito en el mismo.

La lectura se realiza en la etapa de atomización. Para finalizar añadimos una etapa de limpieza a 2400° para eliminar los posibles residuos de muestra en el tubo y una etapa extra de enfriamiento. El programa de temperaturas se esquematiza en la tabla 3.

**Tabla 2. Programa de temperaturas del horno recomendadas por PerkinElmer para la medición de plomo.**

ETAPAS	TEMPERATURA	T. RAMPA	T. ESPERA	FLUJO ARGÓN
	°C	segundos	segundos	mL/min
1	110	1	30	250
2	130	15	30	250
3	850	10	20	250
4	1600	0	5	0
5	2450	1	3	250

**Tabla 3. Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de plomo.**

ETAPAS	TEMPERATURA	T. RAMPA	T. ESPERA	FLUJO ARGÓN
	°C	segundos	segundos	mL/min
1	80	10	30	250
2	130	20	20	250
3	550	10	10	250
4	1000	10	12	250
5	1700	0	4	0
6	2400	1	5	250
7	20	2	10	250

### 10.1.2 Reactivos

Los reactivos utilizados para la determinación de plomo en sangre fueron los siguientes:

- Estándar de Plomo de Perkin Elmer N9300128 con una concentración 1000 µg/mL y matriz de HNO<sub>3</sub> al 2%.
- Ácido Nítrico Suprapur de Merck (65%)
- Nitrato de paladio de Perkin Elmer
- Nitrato magnésico hexahidratado de Perkin Elmer
- Triton x-100 de Sigma-Aldrich
- Agua destilada exenta de metales Versylene® Fresenius B230531

La composición del modificador de matriz utilizado es: 1 mL de Paladio (10g/L de Pd (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en HNO<sub>3</sub> al 15%), 1 mL de Nitrato de Magnesio (10 g/L de Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> × 6H<sub>2</sub>O), 0,2 mL de Triton X-100 y agua bidestilada (c.s.p 100 mL).

### 10.1.3 Tratamiento de la muestra

Se hicieron diluciones 1:11 del blanco, estándares, controles y muestras. Se emplearon 500 µL del modificador de matriz (Pd (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + Mg (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) y 50 µL de muestra.

La curva de calibración se realizó utilizando tres estándares con las siguientes concentraciones:

- Blanco de calibración
- Estándar 1: 25 µg/dL,
- Estándar 2: 50 µg/dL
- Estándar 3: 75 µg/dL

### 10.1.4 Control de la calidad analítica

El control de la calidad analítica permite verificar el procedimiento analítico, comparar métodos y asegurar la transferibilidad de los resultados.

El material empleado para el control de la calidad analítica ha de ser de procedencia humana y la matriz similar a la de los especímenes (sangre, suero, orina...). Asimismo, las concentraciones han de comprender tanto las que estén dentro del intervalo de referencia como las que se encuentren fuera del mismo.

Para evaluar la fiabilidad analítica de los resultados se han utilizado los controles internos Seronorm Trace Elements Whole Blood niveles I y II.

Además se participó en el programa de control de calidad externo de la Universidad de Surrey (Guildford, UK). Trace Elements External Quality Assesment Scheme (TEQAS). La evaluación externa de la calidad es un sistema por el que se comparan, retrospectiva y objetivamente los resultados de diferentes laboratorios mediante un organismo externo.

### 10.1.5 Validación del método

Para demostrar la validez de un método la norma UNE-EN-ISO 15189 propone una serie de parámetros a determinar: límite de detección y de cuantificación, especificidad, precisión, exactitud, linealidad, intervalo de trabajo y masa característica.

Estos son los parámetros que hemos utilizado para la validación de la determinación de plomo en sangre.

#### 10.1.5.1 Límite de detección y límite de cuantificación

El *límite de detección* se define como la cantidad o concentración mínima de analito que puede ser distinguida con fiabilidad de cero (139).

Se encuentra ampliamente aceptado, para la validación de un método, que se estime multiplicando por 3 la desviación estándar de al menos 6 (recomendándose 20) determinaciones independientes y completas del procedimiento analítico de blancos o casi blancos de una matriz lo más similar posible a las muestras, teniendo en cuenta los valores cero o negativos (139).

Sin embargo, al tratarse de un elemento tóxico con un intervalo de referencia que sólo tiene límite superior, es importante determinar con más exactitud el límite de detección. Para ello en julio de 1993, en una reunión de científicos de la ISO y de la IUPAC se introdujeron dos conceptos relacionados con la capacidad de detección.

- Límite de blanco: Valor crítico por encima del cual, con una probabilidad  $1-\alpha$  determinada, se encuentra diferenciado del estado básico (140) o valor sin presencia del analito, ruido o señal de fondo (141).
- Límite de detección o concentración mínima detectable: es aquella concentración que, dado una probabilidad  $1-\alpha$  de no confundirse con el blanco, tiene una probabilidad  $1-\beta$  de no ser tomado como un falso negativo (142). Los valores por defecto recomendados por la IUPAC son  $\alpha=\beta=0,05$  (143).

Asumiendo una distribución gaussiana, el límite de blanco (LB) para una probabilidad del 95% correspondería a (143):

$$LB = z_{1-\alpha} \cdot \sigma_B$$

Donde  $z_{1-\alpha}$  es el factor correspondiente a una probabilidad  $1 - \alpha$  en una distribución normal de una sola cola con una desviación estándar  $\sigma_B$

Sin embargo, si queremos mantener un riesgo beta pequeño de cometer un falso negativo, el LD del método debe ser mayor. Así pues, tomando en consideración ambas probabilidades de error, el límite de detección (LD) es:

$$LD = LB + z_{1-\beta} \cdot \sigma_B$$

Si  $\alpha = \beta = 0,05$

$$LD = 3,29 \cdot \sigma_B$$

La ICH (Internacional Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) indica directamente este valor “3,3” como factor por el que hay que multiplicar la desviación estándar para determinar el LD (144).

Si no se conocen las desviaciones estándares poblacionales y deben estimarse a partir de análisis replicados, entonces los valores de  $\sigma_B$  deben ser reemplazados por sus correspondientes estimaciones,  $s_B$ . De la misma forma, los valores de z, basados en distribuciones normales deben ser reemplazados por los correspondientes valores t de una distribución t-Student con n grados de libertad (df).

Tomando  $\alpha = \beta$  las expresiones para LB y LD (asumiendo varianza constante) son:

$$LB = t_{1-\alpha, df} \cdot S_B$$

$$LD = 2 \cdot t_{1-\alpha, df} \cdot S_B$$

$$df = N - 1$$

Alrededor de 30 replicados generalmente aseguran que la desviación estándar estimada no difiere más de un 30% de la desviación estándar de la población (141).

El *límite de cuantificación* se define como la mínima concentración de analito que puede ser determinado en un tipo de muestra determinada con una determinada precisión y exactitud (144) o con una determinada incertidumbre (139).

Su estimación se realiza generalmente multiplicando por 10 la desviación estándar del blanco (143;144) .

## ▪ Resultados

Dada la gran dificultad de disponer de una sangre libre de plomo se procede a estimar el límite de detección con un blanco de calibración. A tal efecto se determinan 30 blancos de calibración. Los resultados se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4. Valores de las absorbancias de 30 réplicas de un blanco de calibración.**

N	Absorbancia	N	Absorbancia	N	Absorbancia
1	-0,02	11	-0,029	21	-0,007
2	-0,006	12	-0,032	22	-0,018
3	-0,028	13	0,002	23	-0,024
4	-0,028	14	-0,023	24	-0,032
5	-0,027	15	-0,014	25	0,000
6	-0,029	16	-0,031	26	-0,036
7	-0,033	17	-0,027	27	-0,002
8	0,000	18	-0,007	28	-0,025
9	-0,017	19	-0,024	29	0,001
10	-0,004	20	-0,043	30	-0,004

$$S = 0.01303139$$

Para estimar el límite de detección se aplica la fórmula  $LD = 2 \cdot t_{1-\alpha, df} \cdot S_B$ , con N-1 grados de libertad, es decir se multiplica la desviación estándar obtenida por 3,3, obteniendo un resultado de 0.043 µg/dL. Es de esperar que el límite de cuantificación se encuentre cercano a  $10 \cdot S = 0.13 \mu\text{g/dL}$ .

LD	0,043 µg/dL
LC	0,130 µg/dL

A los sujetos con concentraciones de plomo inferiores al límite de detección se les asignó un valor igual al límite de detección dividido por  $\sqrt{2}$  (145).

#### **10.1.5.2 Especificidad**

La especificidad se define como la propiedad de un método de responder exclusivamente al analito definido. Muy frecuentemente la eficacia de los métodos depende de la ausencia de interferencias que determinan la especificidad.

Las interferencias en espectrofotometría de absorción atómica pueden ser físicas, espectrales o químicas aunque también se tiene que tener en cuenta la reactividad de los diferentes compuestos o especies químicas y estados de oxidación del analito.

Para evitar las interferencias de absorción moleculares estos métodos utilizan una longitud de onda específica del elemento a analizar junto con un corrector de fondo. En cuanto a las interferencias espectrales, la existencia de otro elemento químico con una línea de absorción solapada de intensidad significativa no es frecuente.

Para verificar la ausencia de interferencias provocadas por la matriz se comprueba mediante el análisis de la variancia (ANOVA) o mediante la prueba t, que las pendientes de las rectas de regresión por el método de adiciones estándar sobre una o varias mezclas de por ejemplo cinco muestras reales no son estadísticamente diferentes de la obtenida con los patrones acuosos ese



mismo día. Si no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes en ninguna de las adiciones estándar en relación a la calibración con acuosos se concluye que las interferencias químicas son despreciables (146).

## ▪ Resultados

**Tabla 5 . Absorbancias de las tres mezclas de 5 sangres cada una y de los estándares acuosos con sus correspondientes adiciones.**

ADICIÓN	ABSORBANCIA	ABSORBANCIA	ABSORBANCIA	ABSORBANCIA
	Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3	Estándares acuosos
0	0,0041	0,0022	0,0038	0,0005
12,5	0,0242	0,0242	0,0242	0,0231
25	0,0481	0,0456	0,0485	0,0480
50	0,0966	0,0927	0,0948	0,0950
75	0,1439	0,1465	0,1460	0,1411
100	0,1825	0,1818	0,1837	0,1871
PENDIENTE	0,00187	0,00187	0,00188	0,00188

Los resultados de las tres mezclas de 5 sangres cada una se muestran en la tabla 5. En los resultados obtenidos no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes en ninguna de las tres adiciones estándar en relación a la calibración con acuosos por lo que parece no existir efecto matriz en el método.

### 10.1.5.3 Linealidad

Un método analítico cuantitativo es lineal cuando existe una relación de línea recta, verificada matemáticamente, entre el valor producido por el método y la verdadera concentración o actividad del analito.

Para comprobar la linealidad se examinan los residuales de la regresión lineal, es decir, las diferencias, en tanto por uno, del dato experimental con respecto al dato teórico obtenido en la recta de regresión (139;147).

Si la calibración es lineal, los residuales representados frente a la concentración se distribuirán de forma aleatoria a un lado y otro de la línea que representa la desviación cero con respecto al dato esperado de la recta de regresión. Sin embargo, si no hay linealidad, se podrá percibir una tendencia en la gráfica de los residuales.

Aparte de la útil inspección visual de los gráficos de residuales, se recomienda aplicar el análisis de la varianza de los residuales (o test de ANOVA) para comprobar si la diferencia entre los residuales es estadísticamente significativa.

También se puede aplicar el estadístico de Durbin-Watson, que examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se han introducido los datos, proporcionándonos un valor objetivo de si existe una tendencia en los puntos de calibración (146;148).

Para su estimación se analizan 5 puntos de calibración realizándose 3 replicados en cada uno.

Se representan dichos puntos obteniéndose una recta de regresión. Se representaran los residuos en un gráfico de residuos de la recta de regresión y se aplicará el test de ANOVA y el estadístico de Durbin-Watson.

## ▪ Resultados

Puesto que el valor de 100 µg/dL se encuentra lo suficientemente alejado del límite superior del intervalo de referencia, es suficiente la comprobación de la linealidad hasta el mismo sin necesidad de comprobar dónde se pierde ésta. Se toman 5 puntos de calibración con 3 réplicas en cada uno con los resultados que se indican en la tabla 6.

**Tabla 6. Absorbancias de tres estándares de calibración distintos para cada concentración**

Concentración (µg/dL)	Absorbancia		
	R1	R2	R3
0	0,0002	0,0003	0,0001
12,5	0,0231	0,0240	0,0231
25	0,0480	0,0495	0,0482
50	0,0977	0,0942	0,0931
75	0,1414	0,1420	0,1400
100	0,1865	0,1857	0,1890

R1: primer replicado; R2: segundo replicado; R3: tercer replicado

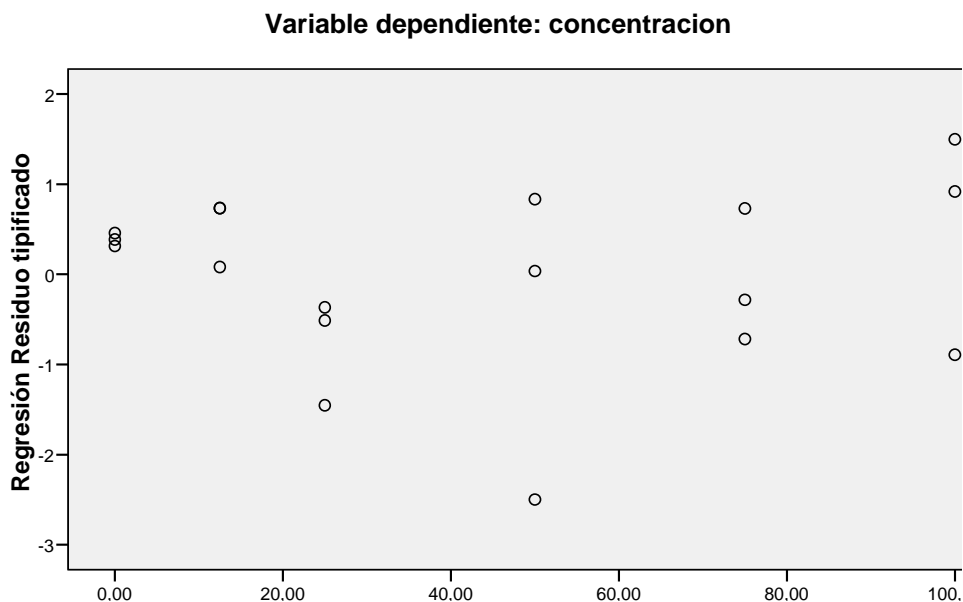
Como se observa en la figura 3, la calibración es lineal ya que los residuales representados frente a la concentración se distribuyen de forma aleatoria a un lado y otro de la línea que representa la desviación cero con respecto al dato esperado de la recta de regresión.

Aparte de la útil inspección visual de los gráficos de residuales, hemos aplicado el análisis de la varianza de los residuales (test de ANOVA) y hemos comprobado que la diferencia entre los residuales no es estadísticamente significativa ( $p=0,452$ ).

También hemos aplicado el estadístico de Durbin-Watson, que examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se han introducido los datos. El resultado de este estadístico ha sido de 1,86 y una probabilidad  $p=0,179$ . Como este valor se halla entre 1,5-2,5, y la  $p>0,05$  nos indica que los residuos son independientes y que no se puede descartar estadísticamente la linealidad del modelo.

De esta manera queda comprobado que nuestro método es lineal, por lo menos hasta 100 µg/dL.

### Gráfico de dispersión



**Figura 3. Gráfico de dispersión. Representación de los residuos tipificados de la regresión frente a la variable concentración.**

#### 10.1.5.4 Exactitud y Precisión

Todo método analítico lleva implícito un error sistemático y un error aleatorio. Sin embargo, todavía no existe un consenso global entre los documentos reguladores de los diferentes organismos (ISO, SFSTP, ICH, EURACHEM, CLSI, IUPAC, AOAC, FDA...) en cuanto a los términos exactitud, veracidad y precisión (149).

La SFSTP, ICH y EURACHEM, incorporan la terminología de la ISO, que define el término exactitud como el grado de concordancia entre el resultado de una medición y el valor de referencia aceptado. El término exactitud cuando se aplica a un conjunto de resultados (lo más habitual) implica la combinación de componentes aleatorios y de un error sistemático o sesgo por lo que la definición de exactitud (accuracy) incluiría el término veracidad (trueness), que se define como el grado de concordancia entre la media obtenida de una serie de mediciones y el valor de referencia aceptado y refleja el error sistemático

total. El término precisión, que se define como el grado de concordancia entre los resultados obtenidos en mediciones repetidas de un mismo mensurando bajo condiciones establecidas y que depende únicamente de la distribución de los errores aleatorios y no del valor verdadero o especificado (150;151). Esencialmente la exactitud es la ausencia de error. Un método no es exacto si los resultados que proporciona no son precisos. En conjunto ambos términos, precisión y veracidad, describen la exactitud de un método.

El resto de documentos definen el término exactitud de la misma forma que la ISO define el término veracidad, como se hacía originalmente antes de la aparición de este último, llamándolo en muchos casos también “exactitud de la media”, lo que puede causar confusión, por lo que este uso no es recomendable.

Sin embargo, clásicamente no se mide en un único parámetro la diferencia existente con respecto al valor de referencia aceptado y la dispersión de los resultados, por lo que se determina por separado la veracidad y la precisión (150).

#### **a) Precisión**

La precisión se define como el grado de concordancia entre los resultados obtenidos en mediciones repetidas de un mismo mensurando bajo unas condiciones establecidas. La precisión se expresa habitualmente en términos de imprecisión y se computa como la desviación estándar de los resultados de la prueba.

La precisión puede estudiarse bajo condiciones de repetibilidad, de reproducibilidad e intermedias. Las condiciones de repetibilidad son aquellas condiciones en las que los resultados de una medición se obtienen con el mismo método, en muestras idénticas, con el mismo operador, utilizando el mismo instrumento de medida, durante un corto intervalo de tiempo y sin calibraciones entre las mediciones. Las condiciones de reproducibilidad, son aquellas condiciones bajo las que los resultados se obtienen con el mismo

método, el mismo mensurando, en laboratorios diferentes, en diferentes equipos y con operadores distintos y las condiciones intermedias, son las condiciones, que como su nombre indica, se encuentran entre las de repetibilidad y las de reproducibilidad.

De manera que repetibilidad y reproducibilidad son dos condiciones extremas de la precisión. La primera describe la mínima y la segunda la máxima variabilidad en los resultados.

Tanto la repetibilidad como la reproducibilidad son heterocedásticas, es decir, dependientes de la concentración del analito, por lo que se debe evaluar la precisión a distintos niveles de concentración, que deben estar cercanos o incluir los niveles de decisión clínicos (139;147;152)

En la validación de un método mediante un estudio intralaboratorio se va a estimar la precisión intermedia y la repetibilidad.

#### ▪ **Precisión intermedia y repetibilidad**

Existen muchos factores que pueden contribuir a la variabilidad de los resultados de un método de medida, sin embargo los cuatro factores que más influyen en la precisión son:

- a) Tiempo: el intervalo de tiempo existente entre las mediciones.
- b) Calibración: si se ha calibrado entre las mediciones.
- c) Operador: si siempre es el mismo operador o son diferentes operadores los que llevan a cabo las mediciones.
- d) Equipo: si se utiliza el mismo equipo (o el mismo o diferentes lotes de reactivos) en las mediciones.

El objetivo de la determinación de la precisión intermedia es medir la capacidad del método de medida para repetir los resultados de la prueba bajo condiciones definidas.

Es importante definir las condiciones en las que se va a realizar la medición de la precisión intermedia indicando qué factores se han variado mediante sufijos por ejemplo:

$S_{(T)}$ : Desviación estándar de la precisión intermedia obtenida de la realización de las mediciones en tiempos diferentes

$S_{(O)}$ : Desviación estándar de la precisión intermedia obtenida con diferentes operadores.

$S_{(TO)}$ : Desviación estándar de la precisión intermedia obtenida con diferentes operadores en tiempos diferentes.

Y podríamos seguir dando ejemplos de precisión intermedia, variando la calibración, etc.

La ISO recomienda que el número de mediciones sea como mínimo de 15 mediciones (153).

Por ejemplo si únicamente variamos el factor tiempo, el estudio de la precisión intermedia consistiría en realizar la medición de la misma muestra en 15 días diferentes (realizando por ejemplo 3 replicados cada día). Y si el estudio fuese de repetibilidad, que sería el caso en el que los cuatro factores permanecen constantes, se realizarían 15 mediciones como mínimo de la misma muestra el mismo día. Otros organismos como por ejemplo EURACHEM consideran que 10 mediciones son suficientes (147) y el CLSI11 recomienda 20 (154)

La estimación de la desviación estándar de la precisión intermedia viene dada por:

$$s_{( )} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (y_k - \bar{y})^2}$$

donde  $y^k$  es cada uno de los resultados de los  $n$  replicados y  $\bar{y}$  es la media del total de los  $n$  replicados. Se indicará entre paréntesis con símbolos las condiciones en las que se ha realizado la medición.

Antes de la aplicación de la fórmula se recomienda que se identifiquen los valores alejados con la prueba de Grubbs.

Como en el caso de la reproducibilidad, la imprecisión intermedia y la repetibilidad, se pueden expresar como desviación estándar o como coeficiente de variación (también llamado desviación estándar relativa -%RSD-).

## b) Veracidad

La evaluación de la veracidad del procedimiento analítico del laboratorio se realiza normalmente utilizando materiales de referencia y aplicando pruebas de significación, aunque también se puede realizar a partir de la comparación de métodos o mediante el método de adiciones y el estudio de la recuperación (149).

La veracidad se expresa en términos de sesgo o inexactitud (“bias”) y se calcula hallando la diferencia entre la media aritmética de las concentraciones halladas  $\bar{x}_j$  y el valor de referencia aceptado  $\hat{\mu}_j$ . El sesgo se puede expresar en términos absolutos o relativos (155):

$$Sesgo = \hat{\mu}_j - \bar{x}_j$$

$$Sesgo_j(\%) = 100 \times \frac{\hat{\mu}_j - \bar{x}_j}{\bar{x}_j}$$

También se puede realizar la prueba t de Student-Fisher con  $n-1$  grados de libertad, para ver si existen diferencias estadísticamente significativas entre la media hallada y el valor teórico, siempre y cuando el número de determinaciones,  $n$ , sea  $\geq$  a 30.



$$t = \frac{\bar{x}_j - \hat{\mu}_j}{s/\sqrt{n}}$$

La desviación estándar,  $s$ , es la desviación estándar de la precisión medida en condiciones de repetibilidad.

Como la prueba es bilateral el valor  $p$  se obtiene multiplicando por 2 el área de la cola derecha:

$$Pbi = 2 \times \Pr(t_{n-1} \geq t)$$

Si  $p$  es menor de 0,05 la diferencia es estadísticamente significativa y si  $p$  es mayor de 0,05 la diferencia no es estadísticamente significativa.

También se puede calcular el intervalo de confianza  $1 - \alpha$  de la diferencia:

$$\text{IC 95\% de } \delta: \quad \bar{x}_j - \mu_j \pm t_{df; \alpha/2} \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Si el intervalo de confianza incluye el valor 0, la diferencia no es estadísticamente significativa.

## ▪ Resultados

Para la evaluación simultánea de la exactitud y la precisión se analizan 5 controles externos con concentraciones crecientes de plomo durante 15 días diferentes realizando todos los días una calibración diferente. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 7:

**Tabla 7. Evaluación de la Precisión y Exactitud en sangres de referencia.**

DÍA	SANGRE A		SANGRE B		SANGRE C		SANGRE D		SANGRE E	
	X <sub>i</sub>	MEDIA	X <sub>i</sub>	MEDIA	X <sub>i</sub>	MEDIA	X <sub>i</sub>	MEDIA	X <sub>i</sub>	MEDIA
1	2		10,7		16,9		35,4		57	
1	2,1		10,6		16,6		35		57,4	
1	2	2	10,6	10,6	17	16,8	35	35,1	57,3	57,2
2	2,2		10,8		17		35,1		57,5	
2	2,2		10,8		17,2		35,1		56,8	
2	2,2	2,2	10,9	10,8	16,8	17	35,1	35,1	56,8	57
3	2,1		10,7		17		35,2		57,1	
3	2,1		10,9		17		35		57,1	
3	2,2	2,1	10,8	10,8	17,2	17,1	35,1	35,1	57,2	57,1
4	2		10,9		16,6		35,5		57,2	
4	2		10,9		16,7		35,3		57,3	
4	2,1	2	11,1	11	16,7	16,7	35,1	35,3	57,3	57,3
5	2,1		10,8		16,8		34,9		57,3	
5	2,1		10,8		16,8		34,6		57,5	
5	2,1	2,1	10,6	10,7	16,9	16,8	34,9	34,8	57,4	57,4
6	2,1		11		16,7		34,8		56,9	
6	2,1		11,1		16,7		35		56,9	
6	2,1	2,1	10,9	11	16,8	16,7	35,1	35	57,2	57
7	2,3		10,7		17		35,1		57,8	
7	2,2		10,8		17		35,1		57,4	
7	2,2	2,2	10,8	10,8	17,2	17,1	35,5	35,2	57,3	57,5
8	2,1		10,6		16,6		35,2		57,5	
8	2,1		10,6		16,7		34,5		56,9	
8	2,2	2,1	10,8	10,7	16,7	16,7	34,9	34,9	56,8	57,1
9	2		10,8		17		35,3		57,7	
9	2,1		10,8		17		35		57,1	
9	2,1	2,1	10,9	10,8	17,2	17,1	35	35,1	57,2	57,3
10	2		10,7		16,6		34,9		57,2	
10	2		10,9		16,7		34,6		57,1	
10	2,2	2,1	10,8	10,8	16,7	16,7	35,1	34,9	57,3	57,2
11	2,1		10,9		16,7		35,1		57,3	
11	2,2		10,9		16,7		35,1		57,5	
11	2,1	2,1	11,2	11	16,8	16,7	34,9	35	57,4	57,4
12	2,1		10,8		17,1		35,2		56,9	
12	2,1		10,8		17		35		56,9	
12	2,1	2,1	10,9	10,8	17,2	17,1	34,9	35	57	56,9
13	2,1		10,7		16,7		35,3		57,6	
13	2,1		10,9		16,7		35		56,9	
13	2,2	2,1	10,8	10,8	16,8	16,7	35	35,1	56,8	57,1
14	2,3		10,6		16,9		35,2		58	
14	2,2		10,8		17		34,8		57,3	
14	2,2	2,2	10,8	10,7	17,2	17	34,9	35	57,2	57,5
15	2,1		10,7		16,8		35,5		57,2	
15	2,1		10,9		16,8		35		57,6	
15	2,1	2,1	10,8	10,8	16,8	16,8	35,1	35,2	57,3	57,4
<b>Valor diana</b>	<b>2,1</b>		<b>10,8</b>		<b>16,8</b>		<b>35</b>		<b>57,2</b>	
<b>Media</b>	2,1	2,1	10,8	10,8	16,9	16,9	35,1	35,1	57,2	57,2
<b>DE</b>	0,08	0,06	0,13	0,11	0,19	0,17	0,22	0,14	0,28	0,18
<b>CV%</b>	3,6	3	1,2	1	1,1	1	0,6	0,4	0,5	0,3
<b>Sesgo</b>	0,00%		0,00%		0,60%		0,10%		0,00%	

DE: Desviación estándar; CV: Coeficiente de Variación

La medición de la precisión intermedia se ha obtenido realizando las mediciones en tiempos diferentes, con diferentes operadores y variando la calibración.

Se observa que la imprecisión intermedia hallada es entre un 0,3 y un 3,6% y el sesgo o inexactitud entre un 0,0% y un 0,6%.

### Estimación de la repetibilidad

En este caso se preparan y analizan 15 muestras de 2 sangres comerciales, el mismo día, con el mismo operador y curva de calibración, con los resultados que se indican en la tabla 8:

**Tabla 8. Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.**

	Control 1 (2,1 µg/dL)	Control 2 (10,7 µg/dL)
	2,1	10,5
	2,2	10,8
	2,0	10,8
	2,0	10,9
	2,1	10,7
	2,1	10,9
	2,1	10,6
	2,1	10,9
	2,3	11,0
	2,0	10,8
	2,1	10,7
	2,1	11,1
	2,2	10,9
	2,1	10,6
	2,1	10,7
<b>Media</b>	2,1	10,8
<b>DE</b>	0,080	0,162
<b>CV</b>	<b>3,8%</b>	<b>1,5%</b>

DE: Desviación estándar; CV: Coeficiente de variación

- **Estudio de recuperación**

Es un método útil cuando no se dispone de materiales de referencia o como complemento en la evaluación de la veracidad. Para ello se añade a una muestra de concentración conocida, diferentes cantidades de estándar, por lo menos 3 concentraciones diferentes, que cubran todo el rango de medida, y se halla la diferencia entre la muestra analizada sin la adición de estándar y las muestras a las que se ha añadido estándar.

Para estimar el sesgo expresado en términos de recuperación se calcula la media teórica  $\hat{\mu}_j$  que tendría que dar dependiendo de la cantidad de estándar añadida y se aplica la fórmula siguiente:

$$recuperación(\%) = 100 \times \frac{\bar{x}_j}{\hat{\mu}_j}$$

Aunque teóricamente los estudios de recuperación únicamente evalúan el sesgo debido a los efectos que se producen sobre el analito añadido y no necesariamente sobre el presente en la muestra (139), tiene la gran ventaja de que la matriz es representativa de las muestras auténticas y se puede evaluar la existencia de interferencias de matriz. Además, son de gran utilidad ya que aunque el hallazgo de una recuperación adecuada no es garantía de una buena veracidad, una recuperación baja indica claramente una falta de veracidad (139).

- **Resultados**

Se halló una recuperación media de un 101%.

#### 10.1.5.5 Masa característica

La masa característica (m) se define como la masa de un analito (en pg) que se requiere para producir una absorbancia integrada de 0,0044 segundos (30). Se calcula utilizando la absorbancia integrada corregida por el blanco de un patrón de concentración conocida (en µg/L) sabiendo el volumen inyectado en el horno (en µL), mediante la fórmula:

$$\text{masa característica (pg)} = \frac{\text{Concentración (µg/L)} \times \text{volumen (µL)} \times 0,0044}{\text{Absorbancia integrada, Ai (s)}}$$

La masa característica obtenida es de 45 pg y debe encontrarse dentro del 20% del valor establecido por el fabricante (50 pg/0,0044 A-s)

## 10.2 DETERMINACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE MEDIANTE TÉCNICA DE VAPOR FRÍO (CVAAS)

La determinación de mercurio en sangre se realizó en el Laboratorio de Toxicología del Instituto de Medicina Preventiva del Hospital Gómez Ulla. El método ya había sido previamente optimizado y validado. A continuación se presentan los datos referentes a la instrumentación, tratamiento de la muestra y validación del método ya publicados (156).

### **10.2.1. Instrumentación**

La concentración de mercurio en sangre se ha medido por la técnica de vapor frío en un FIMS 400 de PerkinElmer, que es un espectrómetro de absorción atómica automatizado con un sistema integrado de inyección de flujo.

El equipo utiliza una celda con una longitud de 260 mm y una lámpara de mercurio como fuente de alimentación. Se utilizó un separador gas-líquido, un filtro de politetrafluoroetileno, para evitar el paso de humedad que reduce la señal.

#### **a) Condiciones instrumentales**

- Longitud de onda: 253,7 nm
- Rendija: 0.7 nm
- Lectura: altura de pico

La lectura de absorbancia se efectúa en modo altura de pico con un tiempo de corrección de la línea base de 2 segundos, sin retraso en la lectura. El programa utilizado en el equipo de análisis de mercurio se muestra en la tabla 9:

**Tabla 9. Programa de inyección de flujo utilizado en el equipo de análisis de mercurio**

<b>Etapas</b>	<b>Tiempo (s)</b>	<b>Bomba 1 (rpm)</b>	<b>Bomba 2 (rpm)</b>	<b>Válvula</b>	<b>Lectura</b>
prellenado	7	100	120	Llenado	No
1	10	100	120	Llenado	No
2	25	0	120	Inyección	Sí

### 10.2.2 Reactivos

Los reactivos utilizados para la determinación de mercurio en sangre fueron los siguientes:

- Estándar de Mercurio de Perkin-Elmer con una concentración de mercurio 1000 µg/mL
- Ácido Nítrico Suprapur de Merck (65%)
- Ácido clorhídrico Suprapur de Merck (37%)
- Ácido sulfúrico Suprapur de Merck (97%)
- Hidróxido sódico de Merck (lentejas)
- Triton x-100 de Merck
- Solución antiespumante de silicona: Dow Corning antifoaming 110<sup>a</sup> de Perkin Elmer
- Borohidruro sódico
- Dicromato potásico grado para análisis máximo 0,0000005% de Hg de Merck
- Agua de resistividad 18 MS·cm obtenida con un sistema Milli-Q (Millipore, Milford, EEUU)

### 10.2.3 Tratamiento de la muestra

Se realizó la digestión de la muestra en un tubo de polipropileno con tapón de rosca al que se añadió:

- 1 mL de una solución al 2% de triton x-100
- 0,5 mL de la muestra, agua miliQ (blanco) o estándares
- 100 µL solución estabilizante (0,5% K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> y 50% HNO<sub>3</sub>)
- 1 ml de ácido nítrico suprapur
- 2 ml ácido sulfúrico

Una vez tapado el tubo se deja digerir la muestra en una estufa a 60° durante un mínimo de 16 horas. Al día siguiente, y después de haber dejado enfriar la misma hasta temperatura ambiente, se añade 5,4 mL de solución diluyente (1% HNO<sub>3</sub> y 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A continuación se procede a la medición de la concentración de mercurio de la solución así preparada.

La curva de calibración se realizó utilizando tres estándares con las siguientes concentraciones:

- Blanco de calibración
- Estándar 1: 20 µg/L,
- Estándar 2: 50 µg/L
- Estándar 3: 100 µg/L

#### **10.2.4. Validación del método**

El método ya estaba validado y publicado (156). El límite de detección obtenido fue de 0,19 µg/L y el límite de cuantificación, basado en diez veces el valor de la desviación estándar del blanco 0,64 µg/L. El método es lineal hasta 120 µg/L. Para evaluar la precisión y la exactitud se analizaron diez veces tres días distintos, tres niveles de Seronorm Trace Elements Whole. Este material está certificado para el mercurio total. Las desviaciones estándar relativas medias dentro de cada día fueron 5.0%, 2.6% y 2.5% para 3 µg/L, 8 µg/L y 14 µg/L respectivamente. La precisión media de los tres días fue de 3.7%.



## 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) o su mediana y rango intercuartílico (RIC: percentil 25 – percentil 75). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$ , o con la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Se estimó la “odds ratio” (OR, razón de ventajas) junto a su intervalo de confianza al 95% según el método de Cornfield.

Se ajustó un modelo de regresión logística, con el objeto de evaluar la asociación de aquellas variables que en el análisis crudo mostraron una p de contraste inferior a 0,15. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia de un evento. Se realizó la prueba de Hosmer y Lemeshow para valorar la bondad de ajuste.

La existencia de interacciones se estudió introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística, manteniéndose en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentaron los odds ratios ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Los parámetros del modelo con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de concentraciones de plomo por encima de 2  $\mu\text{g/dL}$  para un valor alto de la variable x. Un parámetro  $\beta$  con signo negativo indica una menor frecuencia de concentraciones de plomo por encima de 2  $\mu\text{g/dL}$  para un valor alto en la variable x. La contribución de una variable x se valora con el exponente  $e^\beta$ , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la odds ratio de los sujetos. En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x. En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la

probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. En variables policotómicas (más de dos categorías), una categoría se toma como referencia y por lo tanto el OR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA) o el test de la mediana en caso de distribuciones asimétricas. Para aquellas distribuciones que no se ajustan a una distribución normal se empleó el test de Mann-Whitney y/o el test de Kruskal-Wallis. Mediante esta técnica se evaluaron las diferencias de medias o medianas debido al efecto principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

Se estudió la asociación mediante el coeficiente de correlación de Spearman de los parámetros evaluados y la concentración de plomo y mercurio en sangre.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0.05.

Como herramientas para realizar el análisis estadístico se utilizaron el paquete informático SPSS 15.0, EPIDAT versión 3.0.

## **IV. RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En el estudio participaron 395 empleados del Hospital Clínico San Carlos. A todos los sujetos participantes se les administró el cuestionario PESA® de exposición al plomo y el cuestionario EMA® de exposición al mercurio. La tasa de respuesta fue del 94.9% (n=375).

Las características sociodemográficas de la población se recogen en la tabla 10.

En el estudio han participado 64 hombres (16,2%) y 331 mujeres (83,8%). Dentro del grupo de mujeres, el 44.9 % (169) eran menopáusicas y 3 mujeres estaban embarazadas. La media de edad fue de 47,0 años (DE=11,1).

El 57,9% (216) de los empleados participantes vivían en el centro urbano y el 35,9% (134) en barrios residenciales. El 97,0% (30) eran de nacionalidad española, el 64,3% (240) estaban casados o en pareja y el 52,7% (197) tenían estudios universitarios.

En la tabla 11 se recogen las características constitucionales y de hábitos de vida de la población estudiada.

Las medias de peso y talla fueron 65,2 kg (DE=11,7) y 163,6 cm (DE=8,1) respectivamente. El 60,95% (221) presentaba peso normal, el 30,47% (110) de los empleados tenía sobrepeso y un 8,59% (31) eran obesos.

En la población estudiada, 292 participantes (78.1%) consumían alcohol. Se ha hallado una mediana de consumo de alcohol de 16 g de alcohol a la semana, observándose un valor máximo de 62 g/día. El 20,5% (77) de los participantes eran fumadores. El 30,5% (110) de los empleados declaró que estaban expuestos al humo del tabaco en su lugar de trabajo.

El 56,5% (212) realizaba ejercicio físico y el 39% de ellos (82) lo practicaba al aire libre.

**TABLA 10. Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%)
SEXO		N=395	
	Hombre	64	16,2
	Mujer	331	83,8
LUGAR DE RESIDENCIA		N=373	
	Hábitat urbano	216	57,9
	Barrio residencial	134	35,9
	Hábitat rural	23	6,2
NACIONALIDAD		N=371	
	Española	360	97
	Otras	11	3
ESTADO CIVIL		N=373	
	Soltero/a	99	26,5
	Casado/a o en pareja	240	64,3
	Viudo/a	9	2,4
	Separado/a	25	6,7
NIVEL DE ESTUDIOS		N=374	
	Sin estudios	3	0,8
	Primarios	33	8,8
	Secundarios	48	12,8
	FP/Módulos	93	24,9
	Universitarios	197	52,7
OCUPACIÓN		N=374	
	Directivos/Médicos/Gestión	112	29,9
	Enfermería/Trabajador Social	65	17,4
	Administrativos	36	9,6
	Técnicos	80	21,4
	Trabajadores Manuales cualificados	19	5,1
	Trabajadores Manuales no cualificados	62	16,6
		<b>Media</b>	<b>DE</b>
EDAD		N=395	47,01
	Hombres	n=64	44,94
	Mujeres	n=331	47,42

DE: Desviación estándar

**TABLA 11. Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	N=362		
	NORMAL	221	69,5
	SOBREPESO	110	30,5
	OBESO	31	8,6
CONSUMO DE ALCOHOL	N=374		
		292	78,1
FUMADOR	N=375		
		77	20,5
EX FUMADOR	N=316		
		169	53,5
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL DOMICILIO	N=359		
		102	28,4
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL TRABAJO	N=361		
		110	30,5
REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO	N=375		
		212	56,5
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO	N=210		
	Al aire libre	82	39,0
	Bajo techo	71	33,8
	Ambas	57	27,1
SUPLEMENTOS DE CALCIO	N=375		
		37	9,9
		<b>Media</b>	<b>DE</b>
GRAMOS DE CALCIO (LÁCTEOS)	N=375	4,77	1,82
GRAMOS DE ALCOHOL/SEMANA*	N=375	16,00	0,00-69,00
FUMADOR			
	Edad de inicio N=77	18,11	4,10
	Nº de cigarrillos* N=77	10,00	3,00-15,00
Ex FUMADOR			
	Edad de inicio N=146	17,86	3,65
	Edad abandona N=144	36,19	10,21
	Nº de cigarrillos N=142	12,52	8,97

IMC: Índice de Masa Corporal. Normal = IMC<25 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso ≥ 25,00 y <30 kg/m<sup>2</sup> de IMC, y obeso ≥30 kg/m<sup>2</sup>

DE: Desviación estándar.

\*Datos expresados en mediana y rango intercuartílico

## 1.1 DETERMINACIONES ANALÍTICAS. HEMOGRAMA Y PERFIL BIOQUÍMICO.

Con el fin de evaluar el estado de salud de los participantes y descartar alguna patología asociada que pudiera interferir con los objetivos de este estudio, se analizaron una serie de parámetros hematológicos y bioquímicos generales.

### **1.1.1 Hemograma y fórmula leucocitaria**

En la tabla 12 se muestran los resultados del hemograma y la fórmula leucocitaria de la población estudiada.

Se observa que todos los parámetros eritrocitarios se encuentran dentro de los intervalos de referencia. Únicamente se encontró una mujer de 46 años con una hemoglobina de 9,0 g/dL y hematocrito de 29.70% que presentaba hipermenorrea por útero polimiomatoso.

Los valores obtenidos para los leucocitos también se hallan dentro de los intervalos de referencia, excepto el hallazgo de dos mujeres que presentaban leucocitosis con neutrofilia y una mujer de 52 años con una discreta leucopenia con fórmula proporcionalmente normal ya observada en el año 2005. En el primer caso se trataba de dos mujeres, una de 56 años que padecía un proceso respiratorio agudo en el momento del análisis (leucocitos: 14200/ $\mu$ L; neutrófilos: 9800/ $\mu$ L) y otra mujer de 42 años con infecciones urinarias de repetición (leucocitos: 13.900/ $\mu$ L; neutrófilos: 10.300/ $\mu$ L).

### **1.1.2 Parámetros bioquímicos**

En la tabla 13 se muestran los datos analíticos del perfil bioquímico realizado. La mayoría de los datos se encuentran dentro de los intervalos de referencia. Sin embargo, el 62.27% de los empleados tenían concentraciones de colesterol superiores a 200 mg/dL, siendo la media de 216,57 (DE=39.21).



Se observan también unas aminotransferasas elevadas (AST=185, ALT=257) en un hombre de 52 años diagnosticado de esteatosis hepática.

**TABLA 12. Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395)**

		Media	DE	Mínimo	Máximo
LEUCOCITOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	6,20	1,62	2,70	14,20
HEMATÍES	( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	4,62	0,38	3,50	6,08
HEMOGLOBINA	(g/dL)	14,12	1,16	9,00	17,40
HEMATOCRITO	(%)	41,74	3,27	29,70	51,00
VCM	(fL)	90,53	4,16	68,20	101,60
HCM	(pg)	30,63	1,64	20,60	35,00
CHCM	(g/dL)	33,83	0,70	30,20	38,20
IDH	(%)	13,46	1,11	11,80	27,20
PLAQUETAS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	247,00	51,37	57,00	399,00
PLAQUETOCRITO	(%)	16,76	5,48	0,10	30,00
VPM	(fL)	8,79	0,92	7,00	12,00
PDW	(%)	16,38	0,47	15,00	18,00
NEUTRÓFILOS	(%)	56,73	7,56	33,80	79,30
LINFOCITOS	(%)	32,55	7,05	13,10	55,40
MONOCITOS	(%)	7,43	1,73	4,10	18,50
EOSINÓFILOS	(%)	2,20*	(1,40-3,50)**	0,00	14,40
BASÓFILOS	(%)	0,59	0,24	0,10	1,90
NEUTRÓFILOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3,57	1,28	1,50	10,30
LINFOCITOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1,97	0,53	0,90	4,10
MONOCITOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,46	0,15	0,20	1,30
EOSINÓFILOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,17*	(0,10-0,20)**	0,00	1,10
BASÓFILOS	( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,01	0,03	0,00	0,20

VCM: Volumen Corpuscular medio; HCM: Hemoglobina Corpuscular media; CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular media; IDH: Índice Dispersión Hematíes; VPM: Volumen Plaquetar medio; PDW: Índice Dispersión Plaquetas; fL: Femtolitro; pg: picogramos;

DE: Desviación estándar

\*Mediana \*\*Rango Intercuartílico

**TABLA 13. Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395)**

		Media	DE	Mínimo	Máximo
GLUCOSA	mg/dL	87,67	11,88	57,00	150,00
ALBÚMINA	g/dL	4,49	0,27	3,50	5,70
PROTEÍNAS	g/dL	7,19	0,39	6,00	8,30
UREA	mg/dL	34,12	8,03	14,00	62,00
CREATININA	mg/dL	0,92	0,13	0,58	1,44
ÁCIDO ÚRICO	mg/dL	4,43	1,15	1,90	8,30
COLESTEROL	mg/dL	216,57	39,21	125,00	338,00
COLESTEROL LDL	mg/dL	133,19	34,74	63,40	257,40
COLESTEROL HDL	mg/dL	65,60	14,13	33,00	109,00
		Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
TRIGLICÉRIDOS	mg/dL	80,00	59,00-108,00	29,00	382,00
ALT	U/L	17,00	12,00-22,00	3,00	257,00
AST	U/L	18,00	15,00-22,00	10,00	185,00
GGT	U/L	18,00	14,00-26,25	8,00	171,00

*LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa.*

DE: Desviación estándar  
RIC: Rango Intercuartílico

## 2. EXPOSICIÓN AL PLOMO

### 2.1 CUESTIONARIO PESA®

A continuación se presentan los datos del cuestionario PESA® de exposición al plomo.

#### 2.1.1 Características de la vivienda

Las características de la vivienda se recogen en la tabla 14. Las viviendas de los empleados tenían una mediana de antigüedad de 29 años (RIC: 12,0 – 40,0), el 37,3% (135) eran viviendas de reciente construcción de

menos de 10 años y únicamente un 8,8% (32) eran viviendas de más de 35 años. Además, el 44,4% (166) se encontraban en zonas de tráfico bajo.

El 12,7 % (28) refiere tener tuberías de plomo en el interior de su vivienda y el 5,1% (13) vidrios emplomados.

**TABLA 14. Características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%)
<b>PROXIMIDAD VIVIENDA A...</b>			
GASOLINERA	N=357	53	14,8
IMPRESA	N=355	10	2,8
INDUSTRIA PLOMO	N=355	0	0,0
EBANISTERÍA	N=346	11	3,1
FABRICA BATERÍAS	N=356	4	1,1
TALLER PINTURA/BARNICES	N=355	12	3,4
TALLER CERÁMICA	N=355	2	0,6
TUBERÍAS DE PVC	N=310	191	61,6
TUBERÍAS DE PLOMO	N=221	28	12,7
TUBERÍAS DE PLOMO RED GENERAL	N=180	56	31,1
VIDRIOS EMPLOMADOS	N=254	13	5,1
PINTURA ANTERIOR AÑO 1991	N=257	28	10,9
PINTURA DESCASCARILLADA	N=260	53	20,4
RESTAURACIÓN EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES	N=262	64	24,4
TRÁFICO DOMICILIO	N=375		
	Bajo	166	44,3
	Medio	131	34,9
	Alto	78	20,8
		<b>Mediana</b>	<b>RIC</b>
ANTIGÜEDAD VIVIENDA	N=361	29	12-40

RIC: Rango intercuartílico

### 2.1.2 Tipo de agua y utilización de recipientes de barro

La tabla 15 recoge información sobre el tipo de agua y la utilización de recipientes de barro por la población estudiada.

El 87,9% (327) bebía agua del grifo y únicamente un 3% (11) utilizaba agua filtrada.

El 7,5% (28) guardaba habitualmente alimentos en recipientes de barro, el 9,3% (35) cocinaba en recipientes de barro, y el 11% (41) los utilizaba para servir alimentos.

**TABLA 15. Tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%)
TIPO DE AGUA:			
PARA BEBER		N=372	
	Agua grifo	327	87,9
	Agua embotellada	34	9,1
	Agua filtrada	11	3,0
PARA COCINAR		N=374	
	Agua grifo	366	97,9
	Agua embotellada	4	1,1
	Agua filtrada	4	1,1
UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO PARA:			
COCINAR		N=375	
		35	9,3
GUARDAR ALIMENTOS		N=375	
		28	7,5
SERVIR ALIMENTOS		N=374	
		41	11,0

### 2.1.3 Tiempo de transporte

En la tabla 16 se muestra el tiempo que ocupaba la población estudiada para desplazarse en aquellos medios de transporte (coche, autobús, a pie o en bicicleta) que suponen una exposición ambiental al plomo.

**TABLA 16. Tiempo empleado en desplazarse la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%)
TIEMPO DE TRANSPORTE	N=372		
	Ninguno	2	0,5
	Menos de media hora	67	18,0
	De media a una hora	133	35,8
	De una a dos horas	116	31,2
	Más de dos horas	54	14,5

### 2.1.4 Maquillaje y tintes

Sólo el 4,1% (15) y el 2,1% (8) de los empleados participantes utilizaban Kohl como delineador de ojos y Henna como tinte vegetal, respectivamente

### 2.1.5 Aficiones

En la tabla 17 se recogen las frecuencias de las aficiones practicadas por la población estudiada.

El 4,8% (18) era aficionado a la pintura y el 22,8 % (85) a la jardinería.

**TABLA 17. Aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		<b>n</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
AFICIÓN CERÁMICA	N=375	7	1,9
AFICIÓN PINTURA	N=372	18	4,8
AFICIÓN PINTURA CONVIVIENTE	N=371	20	5,4
AFICIÓN JARDINERÍA	N=373	85	22,8
AFICIÓN CAZA	N=98	2	2,0

#### **2.1.6. Exposición laboral**

Del total de los participantes sólo 5 realizan actividades fuera del horario laboral del hospital que conllevan una exposición al plomo.

- Hombre de 34 años que realiza actividades de soldadura de objetos y aleaciones de plomo, además de manipular arseniato de plomo como insecticida. Concentración de plomo en sangre: 1,6 µg/dL.
- Hombre de 57 años que realiza actividades de soldadura de objetos y aleaciones de plomo. Concentración de plomo en sangre: 4,2 µg/dL.
- Hombre de 53 años que trabaja como instructor de tiro, empleando municiones de plomo en locales cerrados. Concentración de plomo en sangre: 7,4 µg/dL.
- Mujer de 59 años que trabaja restaurando muebles. Concentración de plomo en sangre: 10,7 µg/dL.
- Mujer de 47 años que trabaja con cerámica y pinturas. Concentración de plomo en sangre: 6,4 µg/dL.

## 2.2 CONCENTRACIÓN DE PLOMO EN SANGRE

Se ha obtenido una mediana global de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) de 1,7 (RIC:1,0-2,8).

Se observa que 170 (43%) participantes tenían concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$ , veintiséis presentaban niveles superiores o iguales a  $5 \mu\text{g/dL}$  y tres  $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ .

En la tabla 18 se muestran los percentiles de la concentración de plomo de la población estudiada.

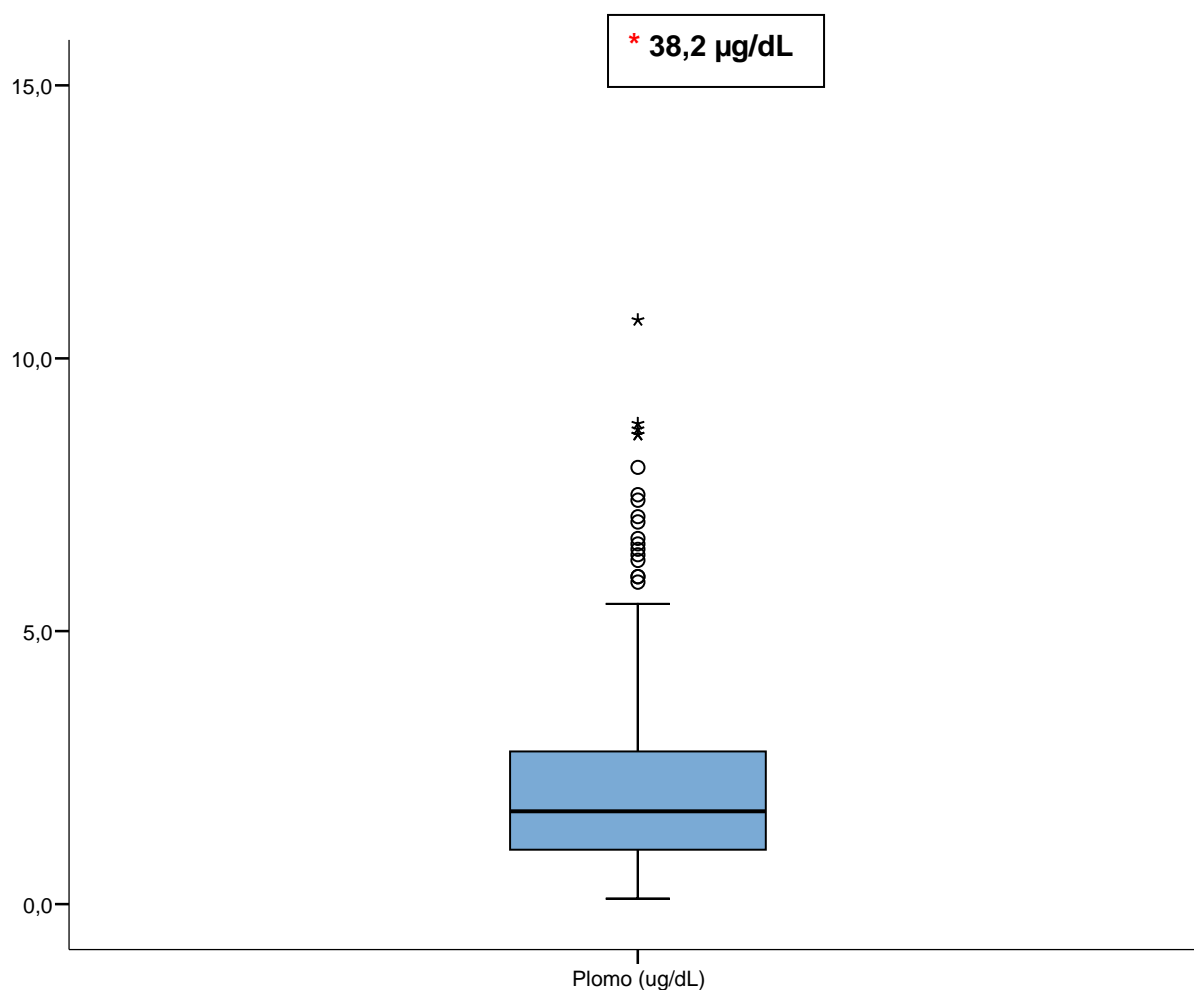
**TABLA 18. Concentración de plomo en sangre de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=395)**

	LC	n<LC	10	25	50	75	90	95	97	Min	Máx
Plomo ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,10	5	0,60	1,00	1,70	2,80	4,20	5,92	6,74	0,10	38,20

LC: Límite de cuantificación; 10,25,50,75,90,95,97: percentiles; Mín:Mínimo; Máx: Máximo

El percentil 95 corresponde a un valor de  $5,92 \mu\text{g/dL}$  y el percentil 97 a  $6,74 \mu\text{g/dL}$ .

En la figura 4 se muestra la distribución de la concentración de plomo y se observa un valor extremo de plomo de  $38,2 \mu\text{g/dL}$ .

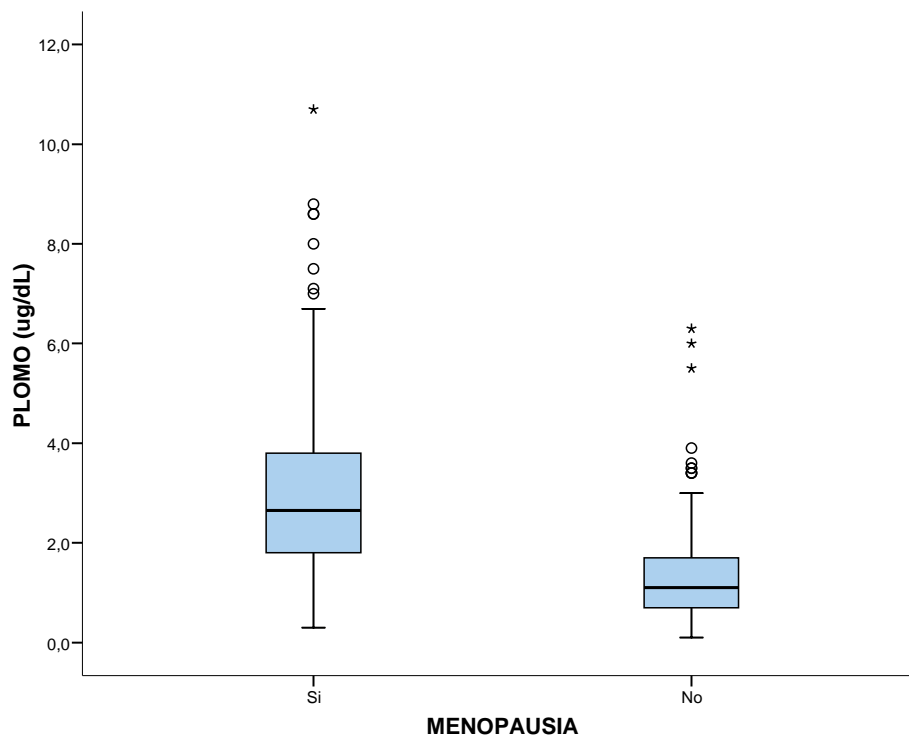


**Figura 4. Distribución de la concentración plomo en sangre (µg/dL) en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

En la tabla 19 se presentan las medianas de la concentración de plomo en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada.

La concentración de plomo en las mujeres menopáusicas fue superior (mediana=2,7 µg/dL; RIC=1,8 - 3,8) a las no menopáusicas (mediana=1,1 µg/dL; RIC=0,7 - 1,7) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Figura 5). Si dentro del segundo grupo se considera un subgrupo de edad fértil entre 20-49 años, la mediana de plomo en sangre desciende ligeramente (mediana=1,0 µg/dL; RIC: 0,7 - 1,4).





**Figura 5. Distribución de la concentración plomo en sangre (µg/dL) en la población estudiada en función de la menopausia. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

También se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tipo de trabajo que desempeñan, observándose concentraciones de plomo más elevadas en el grupo de enfermería ( $p=0,046$ ). Al comparar los tipos de ocupación dos a dos y tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $p \leq 0,010$ ), se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ) entre la mediana de la concentración de plomo entre el personal médico/gestión/directivos (mediana: 1,3 µg/dL, RIC=0,8-2,7) y el grupo de enfermería/trabajadores sociales (mediana 2,3; RIC: 1,1-3,4). Cabe destacar que en el primer grupo el número de mujeres menopáusicas era menor (28,2% vs 42,9%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función del sexo ( $p=0,848$ ), del lugar de residencia

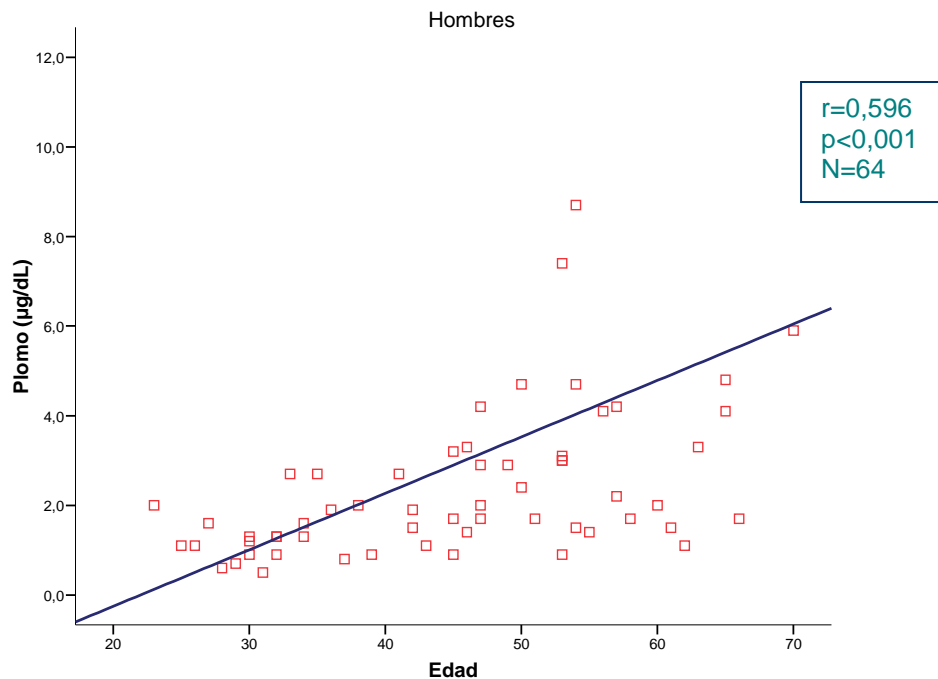
(p=0,633), nacionalidad (p=0,191), estado civil (p=0,287), ni nivel de estudios (p=0,444).

**TABLA 19. Concentración de plomo en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

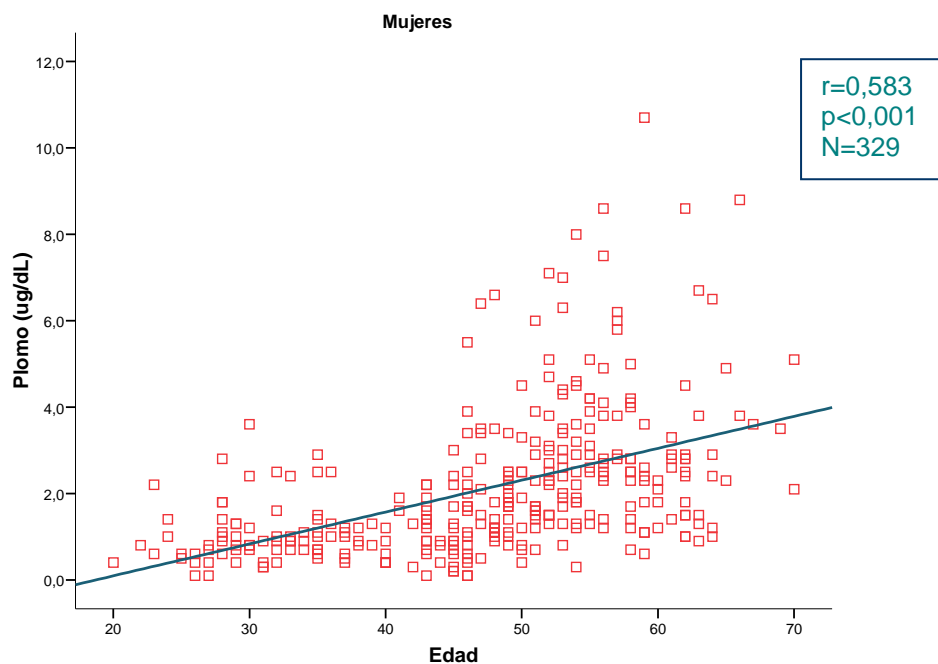
	n	Mediana (µg/dL)	RIC	p
SEXO				
Hombre	64	1,7	1,3-3,0	0,848
Mujer	331	1,7	1,0-2,8	
MENOPAUSIA				
Sí	140	2,7	1,8-3,8	<0,001
No	172	1,1	0,7-1,7	
LUGAR DE RESIDENCIA				
Hábitat urbano	216	1,7	1,0-2,9	0,633
Barrio residencial	134	1,7	1,0-2,6	
Hábitat rural	23	1,6	1,0-3,6	
NACIONALIDAD				
Española	360	1,7	1,0-2,9	0,191
Otras	11	1,4	0,6-1,8	
ESTADO CIVIL				
Soltero/a	99	1,4	0,9-2,7	0,287
Casado/a o en pareja	240	1,7	1,0-2,9	
Viudo/a	9	1,8	1,3-2,9	
Separado/a	25	1,9	1,2-3,0	
NIVEL DE ESTUDIOS				
Sin estudios	3	2,8	0,6-38,2	0,444
Primarios	33	2,0	1,3-3,8	
Secundarios	48	1,6	1,0-3,0	
FP/Módulos	93	1,6	1,2-2,6	
Universitarios	197	1,7	0,9-2,8	
OCUPACIÓN				
Directivos/Médicos/Gestión	112	1,3	0,8-2,7	0,046
Enfermería/Trabajador Social	65	2,3	1,1-3,4	
Administrativos	36	1,8	1,2-2,5	
Técnicos	80	1,7	1,2-2,6	
Trabajadores Manuales cualificados	19	1,5	1,2-3,0	
Trabajadores Manuales no cualificados	62	1,8	0,8-3,3	

RIC: Rango Intercuartílico

En las figuras 6 y 7 se observa una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la edad ( $r=0.568$ ), tanto en hombres ( $r=0.596$ ) como mujeres ( $r=0.583$ ).



**Figura 6. Correlación entre la concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) y la edad en el grupo de hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008. \* Eliminación de un dato atípico. Valor:  $38,2 \mu\text{g/dL}$**



**Figura 7. Correlación entre la concentración de plomo en sangre ( $\mu\text{g/dL}$ ) y la edad en el grupo de mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008**

En la tabla 20 se presentan las medianas de la concentración de plomo en sangre en función de los hábitos de vida de la población estudiada.

Se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.030$ ) en cuanto al lugar de realización del ejercicio físico. La mediana de la concentración de plomo es superior en el grupo que realiza ejercicio al aire libre (mediana=2,1;RIC=1,3-3,1) que en el que lo realiza bajo techo (mediana=1,5;RIC=0,8-2,6).

La mediana de la concentración de plomo en el grupo de sujetos que ingieren suplementos de calcio es superior a la del grupo que no los consume siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.037$ ). Cabe destacar que el 86,5% (32) de los participantes que ingieren calcio (37) son mujeres menopáusicas.

**TABLA 20. Concentración de plomo en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008**

		n	Mediana (µg/dL)	RIC	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*					
	NORMAL	221	1,7	1,0-2,7	0,758
	SOBREPESO	110	1,8	1,1-2,9	
	OBESO	31	1,7	1,0-3-3	
CONSUMO DE ALCOHOL					
	SÍ	292	1,7	1,0-2,8	0,691
	No	82	1,5	1,0-3,3	
FUMADOR					
	Sí	77	1,7	1,1-2,8	0,972
	No	298	1,7	1,0-2,9	
REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO					
	Sí	212	1,7	1,1-3,0	0,465
	No	163	1,6	1,0-2,5	
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO					
	Al aire libre	82	2,1	1,3-3,1	0.030
	Bajo techo	71	1,5	0,8-2,6	
UTILIZACIÓN DE KOHL					
	Sí	15	3,4	1,3-4,2	0,120
	No	355	1,7	1,0-2,8	
UTILIZACIÓN DE HENNA					
	Sí	8	1,9	1,0-4,0	0,384
	No	365	1,7	1,0-2,8	
SUPLEMENTOS DE CALCIO					
	Sí	40	2,3	1,3-3,7	0,037
	No	335	1,6	1,0-2,8	

IMC: Índice de Masa Corporal. Normal = IMC<25 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso ≥ 25,00 y <30 kg/m<sup>2</sup> de IMC, y obeso ≥30 kg/m<sup>2</sup>

RIC:Rango Intercuartílico

En la tabla 21 se presentan las medianas de la concentración de plomo en sangre en función del hábito de fumar de la población estudiada. No se han observado diferencias estadísticamente significativas si se tiene en cuenta el sexo. Dentro del grupo de los hombres la mediana de la concentración de plomo en sangre en los fumadores (n:14) (2,3 µg/dL;RIC=1,1-3,5) es superior a la de los que no fuman (n:46) (1,7 µg/dL;RIC:1,3-2,9), sin embargo no se observa una diferencia estadísticamente significativa (p=0,542)

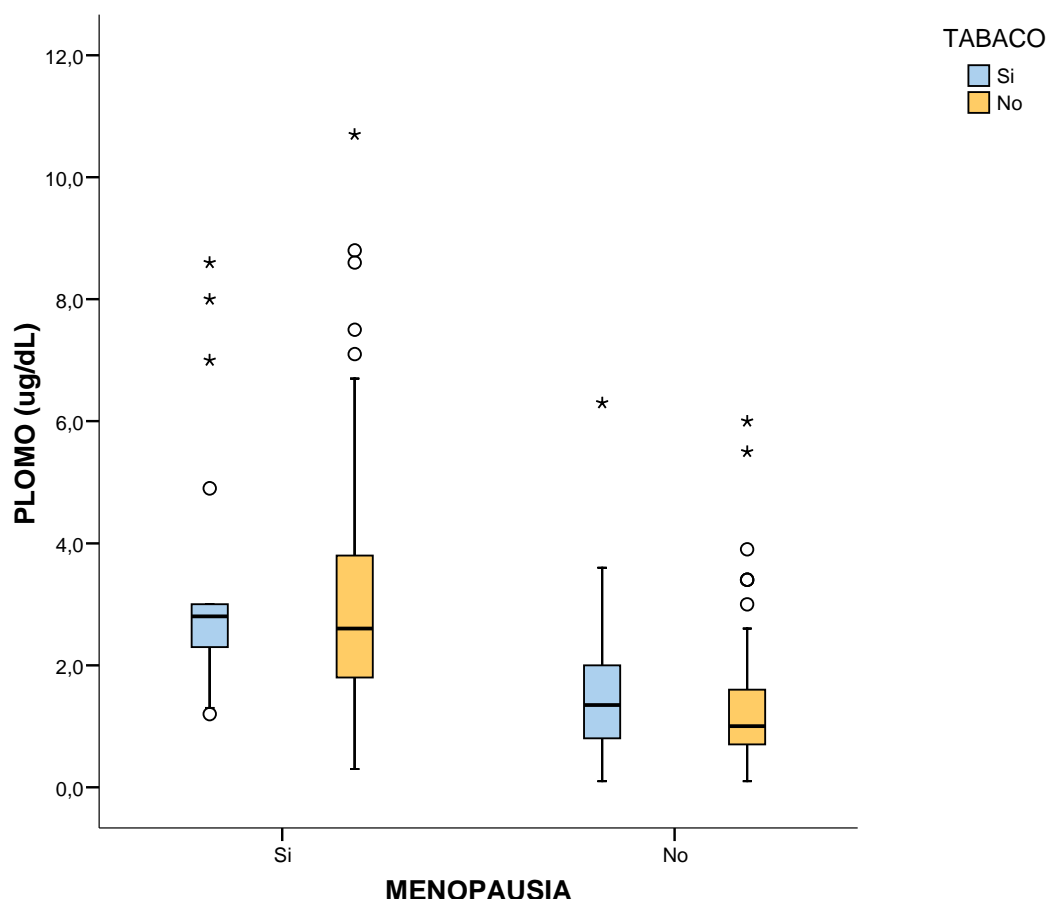
**TABLA 21. Concentración de plomo en función del hábito de fumar y de la menopausia de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008**

		n	Mediana (µg/dL)	RIC	p
HOMBRES					
TABACO					
	SÍ	14	2,30	1,1-3,5	0,542
	NO	60	1,70	1,3-2,9	
MUJERES					
TABACO					
	SÍ	63	1,70	1,0-2,7	0,898
	NO	251	1,60	1,0-2,8	
Mujeres no menopáusicas					
TABACO					
	SÍ	46	1,35	0,8-2,1	0,08
	NO	126	1,00	0,7-1,6	
Mujeres menopáusicas					
TABACO					
	SÍ	17	2,8	2,0-3,9	0,438
	NO	123	2,6	1,8-3,8	

RIC: Rango Intercuartílico

Dentro del grupo de mujeres tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al hábito de fumar. Únicamente se ha observado una mediana de concentración de plomo en sangre ligeramente superior en las mujeres fumadoras no menopáusicas (1,35 µg/dL;RIC=0,8-2,1) con respecto a las mujeres no menopáusicas que no fumaban (1,0 µg/dL;RIC=0,7-1,6) aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p=0.08)

En la figura 8 se observa la distribución de la concentración de plomo en sangre en el grupo de mujeres en función de la menopausia y del hábito de fumar.



**Figura 8. Distribución de la concentración de plomo de las mujeres de la población estudiada en función de la menopausia y del hábito de fumar. Hospital Clínico San Carlos 2008**

Se ha observado que en el grupo de los participantes que utilizaban Kohl la mediana es superior (3,4  $\mu\text{g/dL}$ ; RIC=1,3-4,2) que en el grupo que no lo utilizaba (1,7 $\mu\text{g/dL}$ ;RIC=1,0-2,8), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,120$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función del consumo de alcohol ( $p=0.691$ ). Tampoco se observa una correlación entre la concentración de plomo en sangre y los gramos de alcohol consumidos a la semana ( $r=0.043$ ) ni entre la concentración de plomo en sangre y los gramos de alcohol ingeridos a través del vino ( $r=0.072$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función del ejercicio físico ( $p=0.465$ ), o de la utilización de henna como tinte ( $p=0,384$ )

Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en función del IMC ( $p=0,758$ ).

En la tabla 22 se muestran las medianas de la concentración de plomo en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada.

Los empleados que residen en viviendas con tuberías de PVC tienen una mediana de plomo inferior (mediana=1,7;RIC=1,0-2,8) a la de los que no poseen tuberías de PVC (mediana=2,1;RIC=1,2-3,3) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,043$ ).

Se observa también una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de concentración de plomo en sangre en el grupo de empleados que residen en viviendas con vidrios emplomados (mediana=3,1;RIC=2,0-3,6) y los que no los tienen (mediana=1,8;RIC=1,1-3,0) ( $p=0,040$ ).

También se observa una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la antigüedad de la vivienda ( $r=0.219$ ;  $p<0,001$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función de la proximidad de la vivienda a una gasolinera ( $p=0,313$ ), imprenta ( $p=0,613$ ), ebanistería ( $p=0,877$ ), fabrica de baterías ( $p=0,360$ ), taller de pintura/barnices ( $p=0,461$ ) o taller de cerámica ( $p=0.139$ ). Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en función de tener tuberías de plomo en el interior de la vivienda ( $p=0,404$ ) o en la red general ( $p=0,824$ ) ni en función de que la pintura fuese anterior al año 1991 ( $p=0,844$ ) o estuviese en mal estado ( $p=0,644$ ).

En la tabla 23 se presentan las medianas de la concentración de plomo en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada.

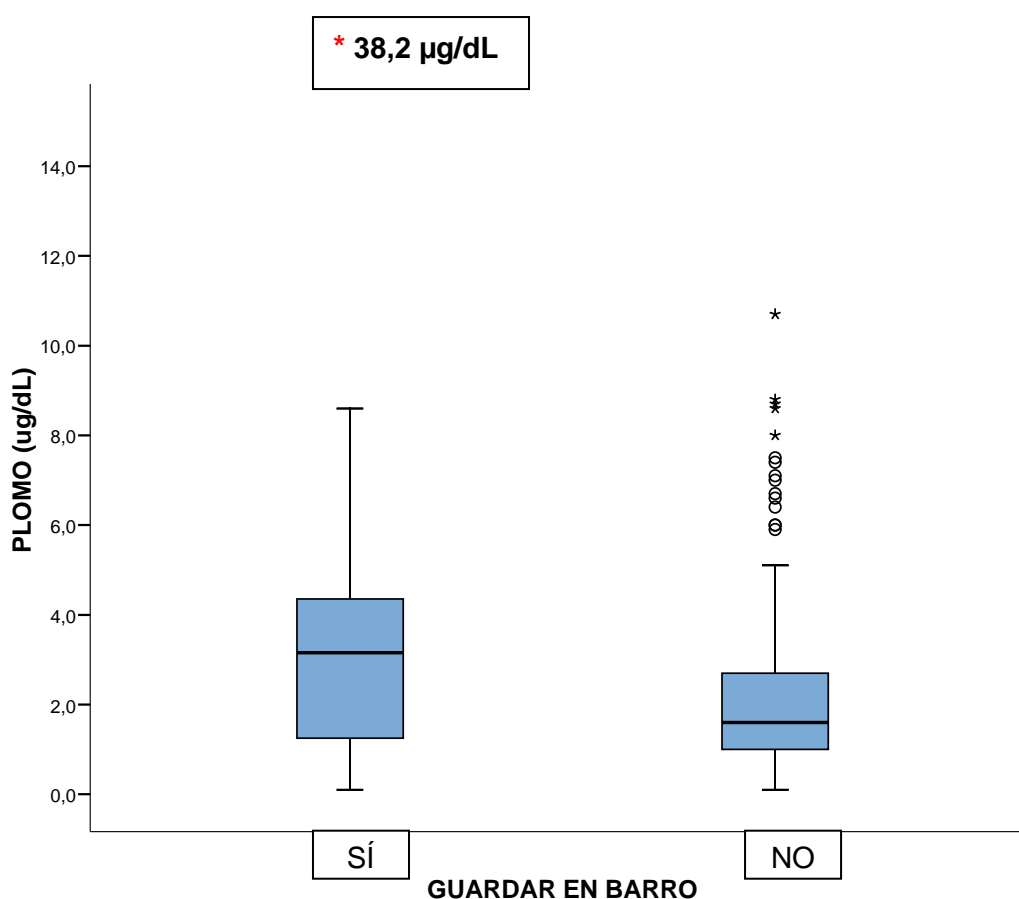
En la población estudiada la mediana de la concentración de plomo en sangre es más alta en el grupo que guarda alimentos en recipientes de barro



(mediana=3,2;RIC=1,3-4,4) que en el grupo que no lo hace (mediana=1,6;RIC=1,0-2,7) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ).

Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, la mediana de la concentración de plomo en sangre es más elevada entre los que cocinan o sirven los alimentos en recipientes de barro (2,5  $\mu\text{g/dL}$  ;RIC=1,2-4,7 // 2,1  $\mu\text{g/dL}$ ;RIC=0,9-3,8) que entre los que no los utilizan (1,6  $\mu\text{g/dL}$ ;RIC=1,0-2,8 // 1,7  $\mu\text{g/dL}$ ;RIC=1,0-2,7) ( $p=0,104$ ;  $p=0,547$  respectivamente) (Figura 9).

En cuanto al tipo de agua utilizada se observa una mediana de concentración de plomo en sangre inferior en el grupo de empleados que refiere utilizar agua filtrada para beber con respecto a los que beben agua del grifo o embotellada Sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,155$ )



**Figura 9. Distribución de la concentración de plomo de la población estudiada en función de la utilización de recipientes de barro para guardar alimentos. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

**TABLA 22. Concentración de plomo en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Mediana (µg/dL)	RIC	p
PROXIMIDAD VIVIENDA A...					
GASOLINERA					
	Sí	53	1,6	0,9-2,8	0,313
	No	304	1,7	1,0-2,9	
IMPRESA					
	Sí	10	1,6	1,0-3,8	0,613
	No	345	1,7	1,0-2,9	
EBANISTERÍA					
	Sí	11	1,7	0,9-2,4	0,877
	No	345	1,7	1,0-2,9	
FABRICA BATERÍAS					
	Sí	4	1,5	1,0-2,8	0,360
	No	352	1,7	1,0-2,9	
TALLER PINTURA/BARNICES					
	Sí	12	2,2	1,4-3,5	0,461
	No	343	1,7	1,0-2,8	
TALLER CERÁMICA					
	Sí	2	3,0	2,5-3,4	0,139
	No	353	1,7	1,0-2,9	
TUBERÍAS DE PVC					
	Sí	191	1,7	1,0-2,8	0,043
	No	119	2,1	1,2-3,3	
TUBERÍAS DE PLOMO					
	Sí	28	2,3	1,4-3,8	0,404
	No	193	1,9	1,1-3,2	
TUBERÍAS DE PLOMO RED GENERAL					
	Sí	56	1,8	1,0-3,1	0,824
	No	124	2,0	1,2-3,2	
VIDRIOS EMPLOMADOS					
	Sí	13	3,1	2,0-3,6	0,040
	No	241	1,8	1,1-3,0	
PINTURA ANTERIOR AÑO 1991					
	Sí	28	2,0	1,2-2,8	0,844
	No	229	1,9	1,1-3,1	
PINTURA DESCASCARILLADA					
	Sí	53	1,8	1,0-2,5	0,644
	No	207	1,9	1,1-3,4	
RESTAURACIÓN EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES					
	Sí	64	1,9	1,2-3,4	0,888
	No	198	1,8	1,0-3,0	
TRÁFICO DOMICILIO					
	Bajo	166	1,7	1,0-2,6	0,693
	Medio	131	1,7	1,0-3,1	
	Alto	78	1,8	1,1-3,1	

RIC: Rango Intercuartílico

**TABLA 23. Concentración de plomo en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

	n	Mediana (µg/dL)	RIC	p
TIPO DE AGUA				
PARA BEBER				
Agua grifo	327	1,7	1,0-2,9	0,155
Agua embotellada	34	1,6	1,2-2,9	
Agua filtrada	11	1,1	0,9-1,3	
PARA COCINAR				
Agua grifo	366	1,7	1,0-2,9	0,165
Agua embotellada	4	1,9	0,8-5,7	
Agua filtrada	4	0,9	0,7-1,0	
UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO PARA				
COCINAR				
Sí	35	2,5	1,2-4,7	0,104
No	340	1,6	1,0-2,8	
GUARDAR ALIMENTOS				
Sí	28	3,2	1,3-4,4	0,007
No	347	1,6	1,0-2,7	
SERVIR ALIMENTOS				
Sí	41	2,1	0,9-3,8	0,547
No	333	1,7	1,0-2,7	

RIC: Rango Intercuartílico

En la tabla 24 se exponen las medianas de la concentración de plomo en sangre en función de las aficiones de la población estudiada.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la concentración de plomo en sangre en el grupo con afición a la jardinería ( $p=0,01$ ) y en el grupo con afición a la pintura ( $p=0,007$ ) con respecto a los empleados que no tienen ninguna de estas dos aficiones.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función de la afición a la cerámica ( $p=0,585$ ) ni de la afición a la caza ( $p=0,145$ ).

**TABLA 24 . Concentración de plomo en sangre en función de las aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		<b>n</b>	<b>Mediana (µg/dL)</b>	<b>RIC</b>	<b>p</b>
AFICIÓN CERÁMICA	Sí	7	2,2	1,2-3,2	0,585
	No	368	1,7	1,0-2,8	
AFICIÓN PINTURA	Sí	18	2,5	2,0-4,1	<b>0,007</b>
	No	354	1,7	1,0-2,8	
AFICIÓN JARDINERÍA	Sí	85	2,1	1,4-3,5	<b>0,01</b>
	No	288	1,5	1,0-2,7	
AFICIÓN CAZA	Sí	2	3,5	2,4-4,5	0,145
	No	96	1,5	0,9-2,9	

RIC: Rango Intercuartílico

## 2.3 ANÁLISIS UNIVARIADO

Los resultados del Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) muestran una asociación significativa entre mortalidad por infarto de miocardio e ictus y niveles de plomo  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$ , además de una asociación significativa con mortalidad por causas generales. Como es un valor muy cercano a la mediana que hemos obtenido en nuestra población ( $1,7 \mu\text{g/dL}$ ; RIC= 1,00-2,8), hemos decidido establecer como el punto de corte de  $2 \mu\text{g/dL}$  para realizar el análisis univariado y evaluar la existencia de asociación entre concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  y diversos factores y cuantificar el grado de asociación.

En la tablas 25-29 se compara la frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  frente a obtener concentraciones de plomo en sangre inferiores a  $2 \mu\text{g/dL}$  evaluándose la existencia de asociación con diversos factores como las características sociodemográficas de la población estudiada, hábitos de vida, características de la vivienda, tipo de agua utilizada, uso de recipientes de barro en la cocina y la práctica de diferentes aficiones.

Las mujeres menopáusicas resultaron tener 9,83 (IC95%=5,82-16,60) veces más frecuencia de presentar concentraciones de plomo  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  que las mujeres no menopáusicas ( $p<0.001$ ).

Atendiendo a la categoría profesional, es el grupo de enfermería el que presenta con mayor frecuencia (OR:2,83;IC95%=1,50-5,34) concentraciones de plomo  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  ( $p=0,042$ ).

Teniendo en cuenta la nacionalidad, los empleados no españoles son los que presentaban con menor frecuencia concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$ .

**TABLA 25. Análisis univariado de los factores sociodemográficos asociados a concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  frente a concentraciones de plomo en sangre  $< 2$   $\mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		N	% Pb ≥ 2 µg/dL	OR	95% IC	p
SEXO						
	Hombre	64	45,3	1,13	0,66-1,94	0,655
	Mujer	331	42,3	1		
MENOPAUSIA						
	Sí	140	70,0	9,83	5,82-16,60	<0,001
	No	172	19,2	1		
ESTADO CIVIL						
	Soltero/a	99	39,4	1		0,901
	Casado/a o en pareja	240	43,8	1,20	0,74-1,93	
	Viudo/a	9	44,4	1,23	0,31-4,87	
	Separado/a	25	44,0	1,21	0,50-2,93	
NACIONALIDAD						
	Española	360	43,1	3,40	0,73-15,97	0,100
	Otras	11	18,2	1		
LUGAR DE RESIDENCIA						
	Hábitat urbano	216	44,9	1		0,510
	Barrio residencial	13	40,3	0.828	0.53-1.28	
	Hábitat rural	23	34,8	0.654	0.27-1.61	
NIVEL DE ESTUDIOS						
	Sin estudios	3	66,7	1		0,637
	Primarios	33	51,5	0,53	0,44-6,44	
	Secundarios	48	37,5	0,30	0,03-3,55	
	FP	93	44,1	0,39	0,03-4,50	
	Universitarios	197	41,1	0,35	0,03-3,91	
OCUPACIÓN						
	Directivos/médicos/gestión	112	31,3	1		0,042
	Enfermería/trabajador social	65	56,3	2,83	1,50-5,34	
	Administrativos	36	44,4	1,76	0,82-3,80	
	Técnicos	80	45,0	1,80	0,99-3,26	
	Trabajador manual cualificado	19	47,4	1,98	0,74-5,30	
	Trabajador manual no cualificado	62	43,5	1,70	0,89-3,22	

Pb:Plomo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza;

Según refleja la tabla 26, los sujetos que realizaban el ejercicio al aire libre resultaron tener 2,06 (IC95%=1,07-3,96) veces más frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  ( $p=0,030$ ) que los que practicaban ejercicio bajo techo.

Al evaluar la ingesta de suplementos de calcio se observa una mayor frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  en el grupo que toma dichos suplementos (OR:1,96;IC95%=1,01-3,8) que en el grupo que no los tomaba.

**TABLA 26. Análisis univariado de los hábitos de vida asociados a concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  frente a concentraciones de plomo en sangre  $< 2 \mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		N	% Pb ≥ 2 µg/dL	OR	95% IC	p
CONSUMO DE ALCOHOL						
	Sí	292	44,2	1,30	0,79-2,15	0,303
	No	82	37,8	1		
FUMADOR						
	Sí	77	41,6	0,94	0,57-1,57	0,825
	No	298	43,0	1		
EX FUMADOR						
	Sí	169	44,4	1,22	0,78-1,92	0,377
	No	147	39,5	1		
REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO						
	Sí	212	44,3	1,17	0,77-1,77	0,455
	No	163	40,5	1		
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO						
	Al aire libre	82	51,2	2,06	1,07-3,96	0,030
	Bajo techo	71	33,8	1		
UTILIZACIÓN DE KOHL						
	Sí	15	60,0	2,07	0,72-5,95	0,167
	No	355	42,0	1		
UTILIZACIÓN DE HENNA						
	Sí	8	50,0	1,34	0,33-5,44	0,729
	No	365	42,7	1		
SUPLEMENTOS DE CALCIO						
	Sí	40	57,5	1.96	1,01-3,8	0,045
	No	335	40,9	1		

Pb:Plomo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

**TABLA 27. Análisis univariado de las características de la vivienda asociados a concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  frente a concentraciones de plomo en sangre  $< 2 \mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		N	% Pb $\geq 2 \mu\text{g/dL}$	OR	95% IC	p
PROXIMIDAD VIVIENDA A...						
GASOLINERA	Sí	53	41,5	0,89	0,49-1,61	0,695
	No	304	44,4	1,00		
IMPRENTA	Sí	10	40,0	0,85	0,24-3,05	0,799
	No	345	44,1	1		
EBANISTERÍA	Sí	11	36,4	0,73	0,21-2,52	0,613
	No	345	44,1	1		
FABRICA BATERÍAS	Sí	4	25,0	0,42	0,44-4,11	0,634
	No	352	44,0	1		
TALLER PINTURA/BARNICES	Sí	12	58,3	1,82	0,57-5,86	0,307
	No	343	43,4	1		
TUBERÍAS DE PVC	Sí	191	39,8	0,63	0,40-0,99	<b>0,048</b>
	No	119	51,3	1		
TUBERÍAS DE PLOMO	Sí	28	57,1	1,40	0,63-3,13	0,404
	No	193	48,7	1		
TUBERÍAS DE PLOMO RED GENERAL	Sí	56	48,2	0,93	0,5-1,75	0,824
	No	124	50,0	1		
VIDRIOS EMPLOMADOS	Sí	13	76,9	3,65	0,98-13,60	<b>0,040</b>
	No	241	47,7	1		
PINTURA ANTERIOR AÑO 1991	Sí	28	50,0	1,08	0,49-2,37	0,844
	No	229	48,0	1		
PINTURA DESCASCARILLADA	Sí	53	45,3	0,87	0,47-1,59	0,648
	No	207	48,8	1		
RESTAURACIÓN EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES	Sí	64	50,0	1,15	0,66-2,02	0,622
	No	198	46,5	1		
TRÁFICO DOMICILIO	Bajo	166	39,8	1		0,597
	Medio	131	45,0	1,24	0,78-1,97	
	Alto	78	44,9	1	0,72-2,12	

Pb:Plomo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza



Atendiendo a las características de la vivienda, que se muestran en la tabla 27, se observa una menor frecuencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  en los sujetos que residen en viviendas con tuberías de PVC. Asimismo, los que habitan en viviendas con vidrios emplomados resultaron tener 3,65 (IC95%=0,98-13,60) veces más frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  que los que no tienen vidrios con plomo ( $p=0,040$ )

En la tabla 28 se observa una menor frecuencia de concentraciones de plomo  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  entre los empleados que beben o cocinan con agua filtrada frente a los que no la utilizan ( $p=0.039$ ).

En cuanto a la utilización de recipientes de barro, los sujetos que guardaban los alimentos en este tipo de recipientes resultaron tener 3,08 (IC95%= 1,35-7,01) veces más frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  ( $p=0,005$ ) que los que no los utilizaban nunca para guardar alimentos.

**TABLA 28. Análisis univariado del tipo de agua y utilización de recipientes de barro asociados a concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  frente a concentraciones de plomo en sangre  $< 2 \mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.**

	N	% Pb ≥ 2 µg/dL	OR	95% IC	p
TIPO DE AGUA					
PARA BEBER					
Agua grifo	327	43,4	1		
Agua embotellada	34	47,1	1,16	0,57-2,35	0,039
Agua filtrada	11	9,1	0,13	0,02-1,03	
PARA COCINAR					
Agua grifo	366	43,2	1		
Agua embotellada	4	50,0	1,32	0,18-9,45	0,102
Agua filtrada	4	0,0	0,00	0,00-0,00	
UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO PARA					
COCINAR					
SÍ	35	51,4	1,48	0,73-2,96	0,271
No	340	41,8	1		
GUARDAR ALIMENTOS					
SÍ	28	67,9	3,08	1,35-7,01	0,005
No	347	40,6	1		
SERVIR ALIMENTOS					
SÍ	41	51,2	1,48	0,78-2,84	0,232
No	333	41,4	1		

Pb:Plomo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

Al evaluar las aficiones practicadas por la población de estudio, se observa en la tabla 29, que los que tenían la pintura como afición presentaban 5,05 (IC95%= 1,63-15,64) veces más frecuencia de presentar concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  que los que no practican esta afición ( $p=0,002$ ). Además, se aprecia una mayor frecuencia de concentraciones de plomo  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  entre los empleados que practicaban la jardinería que entre los que no tenían esta afición (OR:1,85 ;IC95%=1,14-3,02) ( $p=0.013$ ).

**TABLA 29. Análisis univariado de las aficiones practicadas por la población de estudio y su asociación a concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$  frente a concentraciones de plomo en sangre  $< 2 \mu\text{g/dL}$ . Hospital Clínico San Carlos 2008.**

	N	% Pb $\geq 2 \mu\text{g/dL}$	OR	95% IC	p
AFICIÓN CERÁMICA					
SÍ	7	57,1	1,81	0,40-8,21	<b>0,466</b>
No	368	42,4	1		
AFICIÓN PINTURA					
SÍ	18	77,8	5,05	1,63-15,64	<b>0,002</b>
No	354	41,0	1		
AFICIÓN JARDINERÍA					
SÍ	85	54,1	1,85	1,14-3,02	<b>0,013</b>
No	288	38,9	1		
AFICIÓN CAZA					
SÍ	2	100,0	*		<b>0,148</b>
No	96	37,5	1		

Pb:Plomo; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; \*: indeterminado

## 2.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se ajustó un modelo de regresión logística predictivo con el objetivo de identificar aquellos factores relacionados de manera independiente con la aparición de concentraciones de plomo en sangre superiores a  $2 \mu\text{g/dL}$ .

### 2.4.1 Análisis multivariante de la población laboral del HCSC.

El análisis multivariante de regresión logística es el que se muestra en la Figura 10.

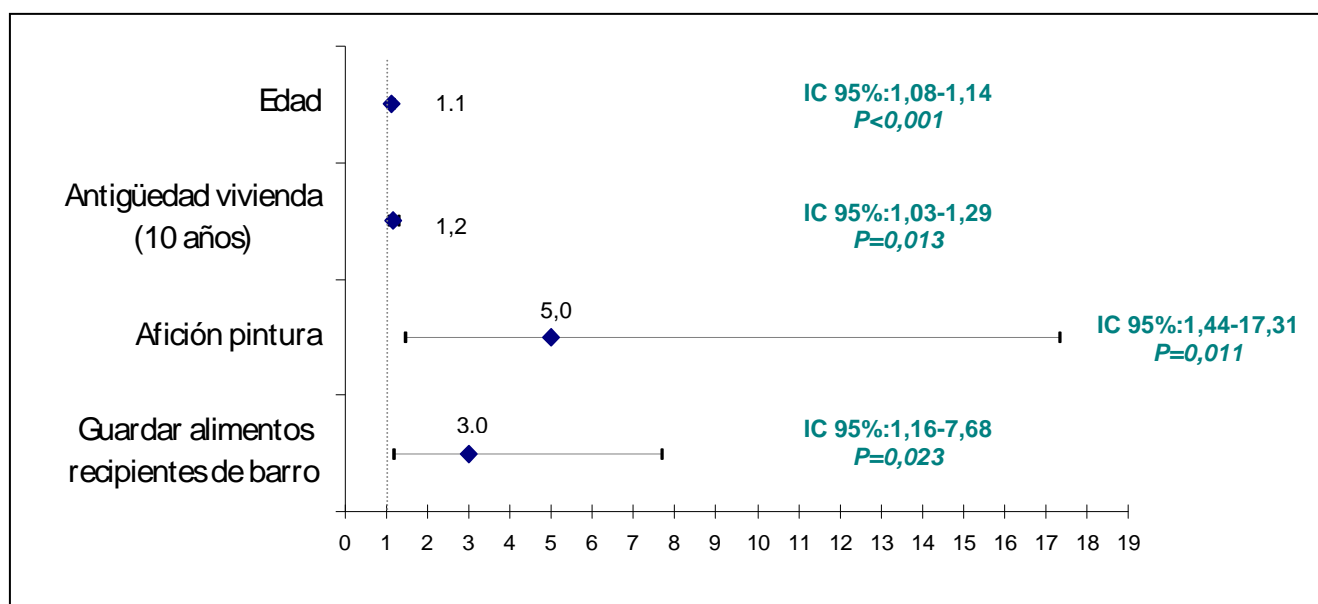
La edad, la antigüedad de la vivienda, la afición a la pintura y guardar alimentos en recipientes de barro son factores asociados independientemente con la presencia de concentraciones de plomo  $\geq 2 \mu\text{g/dL}$ .

Por cada año de edad se produce un aumento relativo del 11% en la frecuencia de encontrar concentraciones de plomo en sangre superiores a  $2 \mu\text{g/dL}$ .

La frecuencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  en los que tienen afición a la pintura es 4,99 veces mayor (IC95%: 1,44-17,31) que en aquéllos que no tienen esta afición.

Por cada 10 años de antigüedad de la vivienda se produce un aumento relativo del 15% en la frecuencia de encontrar concentraciones de plomo en sangre superiores a 2  $\mu\text{g/dL}$  (OR:1,15;IC95%=1,03-1,29).

El guardar alimentos en recipientes de barro se asocia de forma significativa e independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  presentando una frecuencia 2.99 (IC95%=1,16-7,68) veces mayor en los sujetos que los utilizan.



**Figura 10.** Análisis multivariante de los factores asociados con la presencia de concentraciones de plomo  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.

#### **2.4.2 Análisis multivariante de la población laboral de mujeres del HCSC.**

Al aplicar el análisis multivariante de regresión logística únicamente al grupo de mujeres de la población estudiada (n=313), se ha hallado que la edad, la menopausia, la antigüedad de la vivienda, la afición a la pintura y guardar alimentos en recipientes de barro son factores asociados independientemente con la presencia de concentraciones de plomo  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  (Figura 11)

En el grupo de mujeres, por cada año de edad se produce un aumento relativo del 10% en la frecuencia de encontrar concentraciones de plomo en sangre superiores a 2  $\mu\text{g/dL}$  (OR:1,1;IC95%=1,02-1,11).

La menopausia se asocia de forma significativa e independiente con la presencia concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  presentando una frecuencia 4,34 (IC95%=2,01-9,39) veces mayor en las mujeres menopáusicas que en las no menopáusicas.

La frecuencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  en las que tienen afición a la pintura es superior (OR:6,65;IC95%: 1,44-17,31) que en aquéllas que no tienen esta afición

Se ha hallado que el guardar alimentos en recipientes de barro se asocia de forma significativa e independiente con la presencia concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  presentando una frecuencia 3,04 (IC95%= 1,04-8,88) veces mayor en los sujetos que los utilizan.

Por cada 10 años de antigüedad de la vivienda se produce un aumento relativo del 23% en la frecuencia de encontrar concentraciones de plomo en sangre superiores a 2  $\mu\text{g/dL}$  (OR:1,23;IC95%=1,07-1,42)

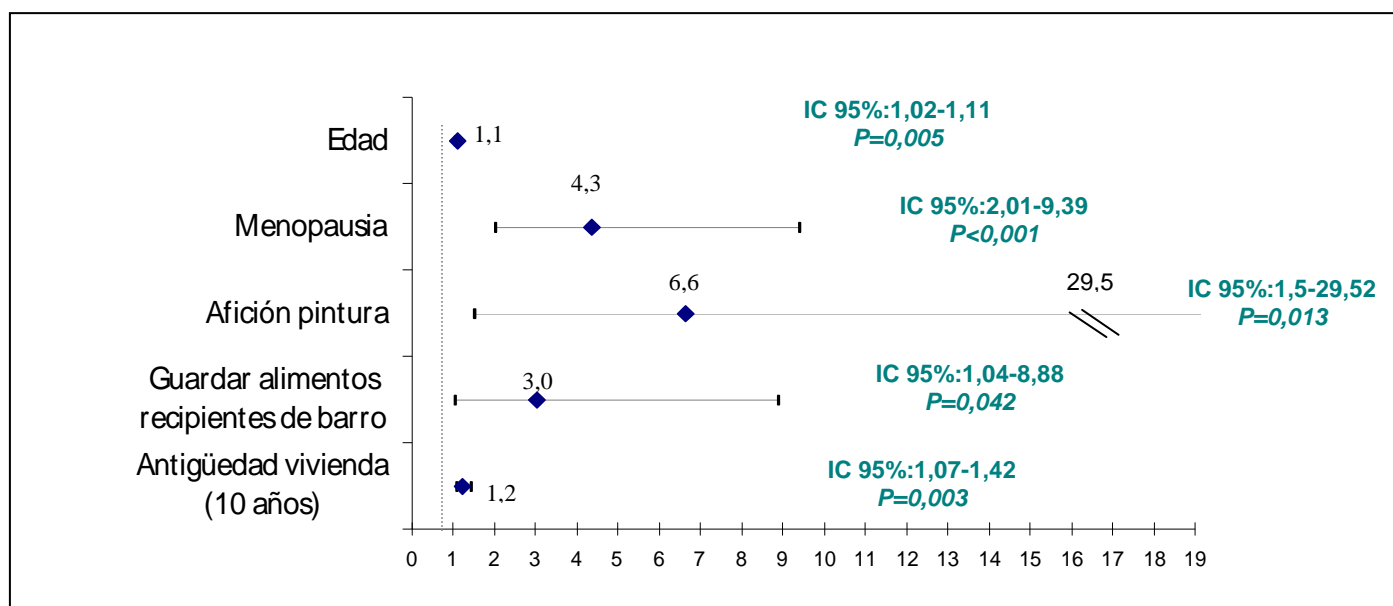


Figura 11. Análisis multivariante de los factores asociados con la presencia de concentraciones de plomo  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$  en la población de mujeres estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.

### 3. EXPOSICIÓN AL MERCURIO

#### 3.1 CUESTIONARIO EMA®

A continuación se presentan los datos del cuestionario EMA® de exposición al mercurio.

El 65,2 % (236) de los participantes refiere tener empastes de amalgama y dentro de este grupo el 32,6% (77) masticaba chicle de forma habitual. El 19,3% (70) se habían vacunado de gripe, hepatitis B o tétanos dentro de los tres meses previos a su participación en el estudio.

En la tabla 30 se recoge la frecuencia de consumo de pescado de la población estudiada y la cantidad mensual ingerida expresada en gramos. Además se han estimado los microgramos de mercurio ingeridos a través de esta fuente de exposición.

Se ha observado que la población estudiada consumía una media de 5,8 (DE=2,7) veces pescado a la semana que equivalía a una mediana de ingesta semanal de 650 gramos (RIC=483-850). El 39% refería consumir pescado a diario. Los participantes consumían una mediana semanal de 300,0 gramos (RIC=187,5-378,7) de pescado blanco, 199,5 gramos (RIC=127,0-307,2) de pescado azul, de los cuales 65,0 gramos (RIC=42,0-121,0) correspondían a consumo de atún o bonito, 37,5 gramos (RIC=0,0-75,0) de cefalópodos y 86,0 gramos (RIC=37,5-167,5) de marisco.

Se ha hallado una mediana de ingesta semanal de 72,41 (RIC= 48,37-114,75) microgramos de mercurio a través del consumo de pescado.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas teniendo en cuenta el sexo en cuanto al número de veces que se ingiere pescado ( $p=0,521$ ), a los gramos de pescado consumidos al mes ( $p=0,795$ ) ni en cuanto a los microgramos de mercurio ingeridos a través del pescado ( $p=0,269$ ).

**TABLA 30. Ingesta de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

			Mediana	RIC
Nº de veces ingesta pescado/mes				
	Hombres	N=60	20,5	14,0-28,0
	Mujeres	N=315	22,0	16,0-30,0
Ingesta mensual de pescado en gramos				
	Hombres	N=60	2525,0	1541,0-3474,0
	Mujeres	N=315	2622,0	2012,0-3400,0
Microgramos de mercurio/mes				
	Hombres	N=60	256,2	156,3-461,2
	Mujeres	N=315	296,3	197,2-459,0
PESCADO BLANCO				
	Nº veces ingesta/mes	N=375	9,0	6,0-11,0
	Gramos/mes	N=375	1200,0	750,0-1515,0
	Microgramos de mercurio/mes	N=375	116,1	71,1-166,8
PESCADO AZUL				
	Nº veces ingesta/mes	N=375	9,0	6,0-13,0
	Gramos/mes	N=375	798,0	508,0-1229,0
	Microgramos de mercurio/mes	N=375	142,0	75,1-306,9
CEFALÓPODOS				
	Nº veces ingesta/mes	N=375	1,0	0,0-2,0
	Gramos/mes	N=375	150,0	0,0-300,0
	Microgramos de mercurio/mes	N=375	9,0	0,0-12,0
MARISCO				
	Nº veces ingesta/mes	N=375	3,0	1,0-5,0
	Gramos/mes	N=375	344,0	150,0-670,0
	Microgramos de mercurio/mes	N=375	5,5	2,3-10,5

RIC: Rango intercuartílico

En la tabla 31 se recoge el número de raciones totales y los gramos de cada tipo de pescado que la población refiere haber consumido mensualmente y en la tabla 32 se ha estimado los microgramos de mercurio a través de los diferentes tipos de pescados consumidos por la población estudiada.

Se observa que el atún es el pescado más consumido por la población estudiada, seguido de la merluza, pescadilla, salmón, gambas, mejillones, sardinas, gallo, boquerones y calamar.

Si se estiman los microgramos de mercurio ingeridos a través del pescado, se observa que los 10 pescados que más influencia han tenido en la concentración de mercurio de la población estudiada son el emperador, atún, merluza, fletan, mero, sardinas, lubina, pescadilla y salmón. (Figura 12)

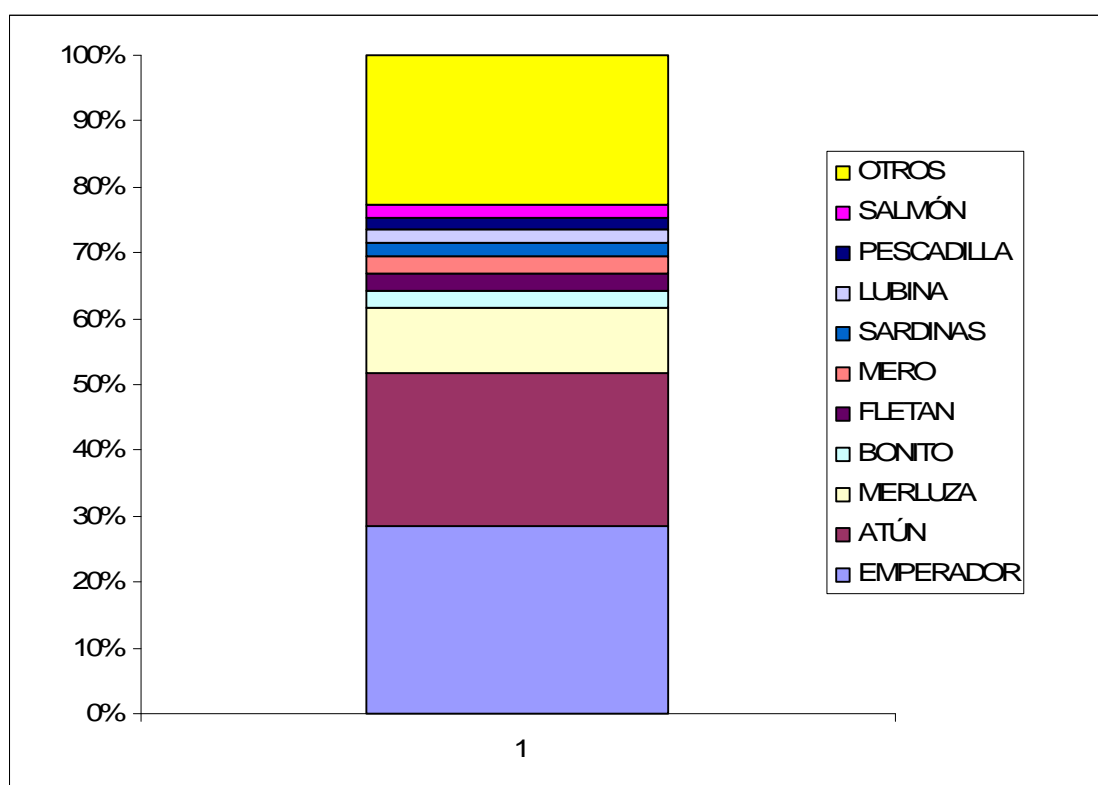


**TABLA 31. Número de raciones y gramos de cada tipo de pescado que la población estudiada refiere consumir mensualmente. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

	RACIONES/MES	GRAMOS/MES
ATÚN	1387	120.120
MERLUZA	642	96.300
PESCADILLA	377	56.650
SALMÓN	501	54.950
GAMBAS	360	54.000
MEJILLONES	463	49.852
SARDINAS	441	45.162
GALLO	300	45.000
BOQUERONES	383	43.630
CALAMAR	251	37.650
LANGOSTINOS	237	35.550
LENGUADO	225	33.750
LUBINA	216	32.400
BACALAO	244	32.000
DORADA	189	28.350
EMPERADOR	145	21.750
FLETAN	132	19.800
ALMEJAS	116	17.400
MERO	115	17.250
SEPIA	112	16.800
BACALADITOS	109	16.350
CABALLA	156	16.155
TRUCHA	108	14.100
BONITO	87	13.050
SUCEDANEOS ANGULAS	130	13.000
BERBERECHOS	126	12.622
PALITOS CANGREJO	245	12.250
PULPO	76	11.400
RAPE	62	9.300
PERCA	61	9.150
PALOMETA	59	8.850
CHICHARRO/JUREL	40	6.000
BESUGO	38	5.700
ROSADA	29	4.350
SALMONETES	29	4.350
RODABALLO	28	4.200
CONGRIO	26	3.900
MELVA	47	3.760
NAVAJAS	19	2.139
PALITOS	78	1.950
BRECA	12	1.800
PARGO	10	1.500
PERCEBES	5	750
CABRACHO	3	450
COLAS LANGOSTA	5	250
OSTRAS	1	150

**TABLA 32. Microgramos de mercurio consumidos al mes por la población estudiada Hospital Clínico San Carlos 2008.**

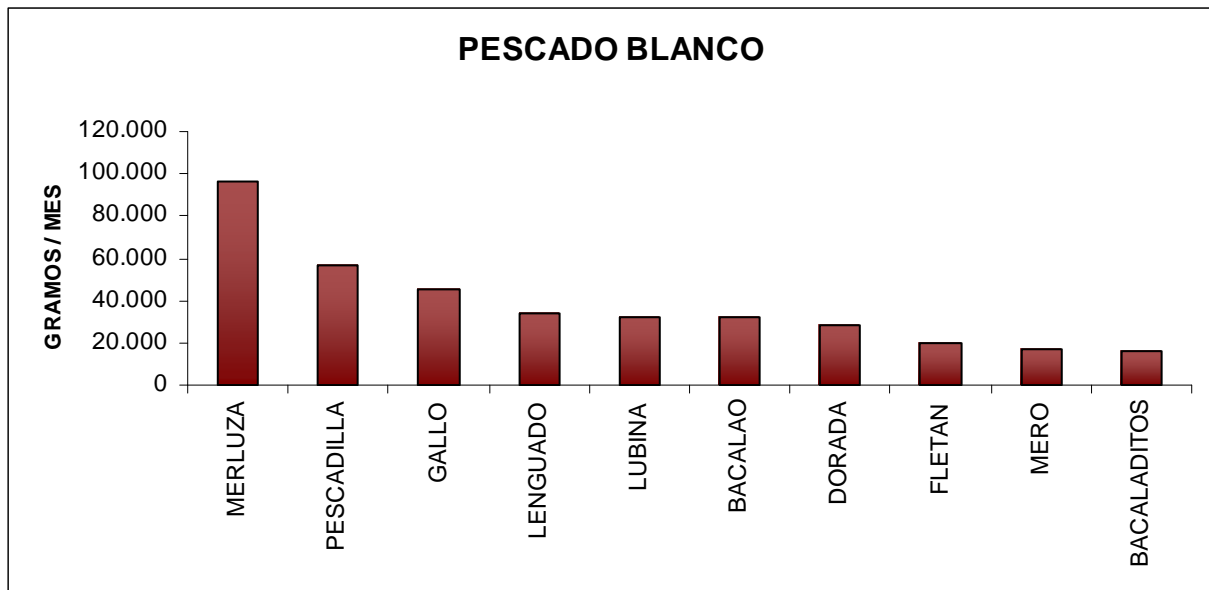
	µg Hg/mes
EMPERADOR	41977
ATÚN	33845
MERLUZA	14445
BONITO	4046
FLETAN	3960
MERO	3450
SARDINAS	3186
LUBINA	2916
PESCADILLA	2828
SALMÓN	2747
RAPE	2574
GALLO	2565
DORADA	2551
BOQUERONES	2510
CALAMAR	2259
BACALAO	2168
LENGUADO	2093
CABALLA	1454
PERCA	1372
MELVA	1240
BESUGO	1026
SALMONETES	1000
ROSADA	870
MEJILLONES	850
BACALADITOS	817
GAMBAS	810
PALOMETA	796
TRUCHA	704
PULPO	684
LANGOSTINOS	569
CABRACHO	553
CHICHARRO/JUREL	480
SUCEDANEOS ANGULAS	468
PALITOS CANGREJO	441
PALITOS	441
CONGRIO	351
SEPIA	336
ALMEJAS	278
ANCHOAS	278
PARGO	270
BRECA	162
RODABALLO	147
BERBERECHOS	147
COLAS LANGOSTA	15
PERCEBES	12
NAVAJAS	8
OSTRAS	1,95



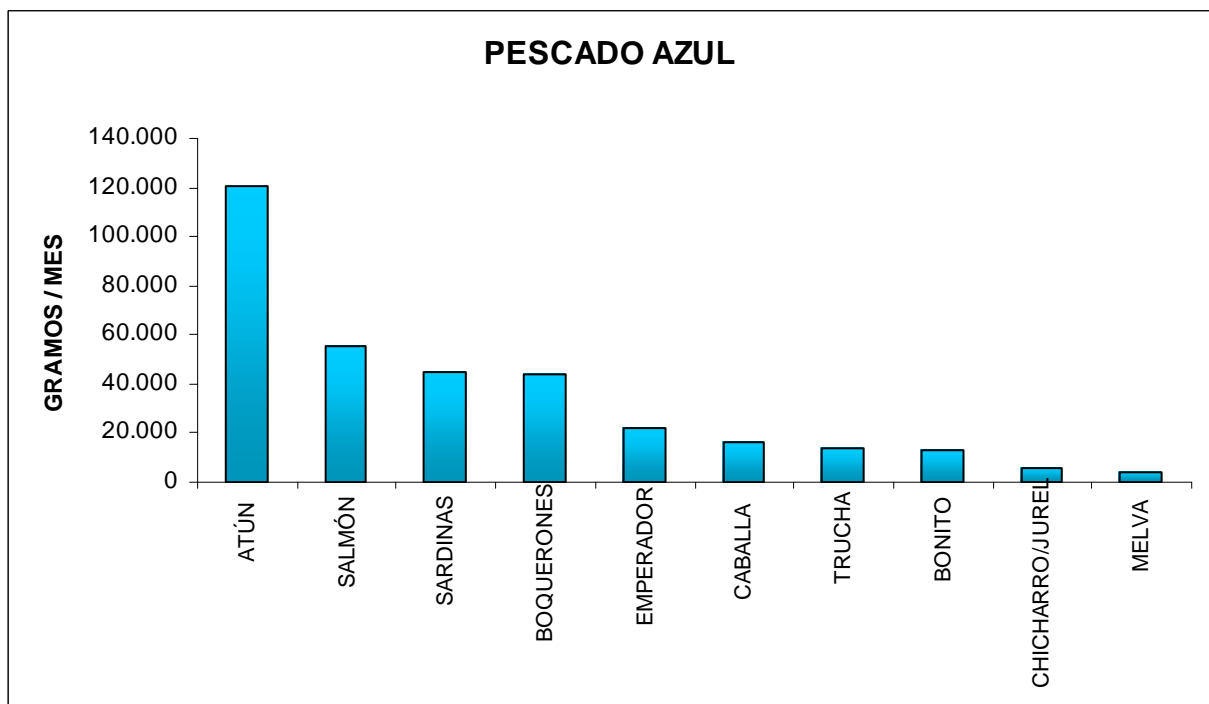
**Figura 12. Ingesta de mercurio a través del consumo de pescado de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008**

Otros incluye: rape, gallo, dorada, boquerones, calamar, bacalao, lenguado, caballa, perca, melva, besugo, salmonetes, rosada, mejillones, bacaladitos, gambas, palometa, trucha, pulpo, langostinos, cabracho, chicharro/jurel, sucedáneos de angulas, palitos de cangrejo, palitos de merluza, congrio, sepia, almejas, anchoas, pargo, breca, rodaballo, berberechos, colas de langosta, percebes, navajas, ostras.

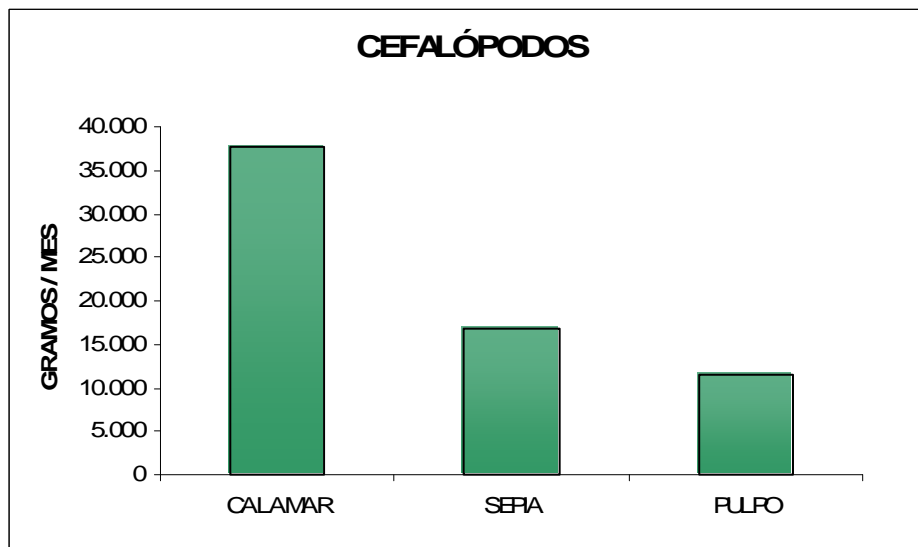
En las figuras 13, 14, 15, 16 se observa el consumo (gramos/mes) de pescado por la población estudiada por grupos: pescado blanco, azul, cefalópodos y marisco. Se observa que dentro del grupo de pescado blanco, el pescado más consumido es la merluza, dentro del grupo de pescado azul es el atún, en el grupo de los cefalópodos, el calamar ocupa el primer puesto, y en cuanto al marisco, son las gambas las más consumidas.



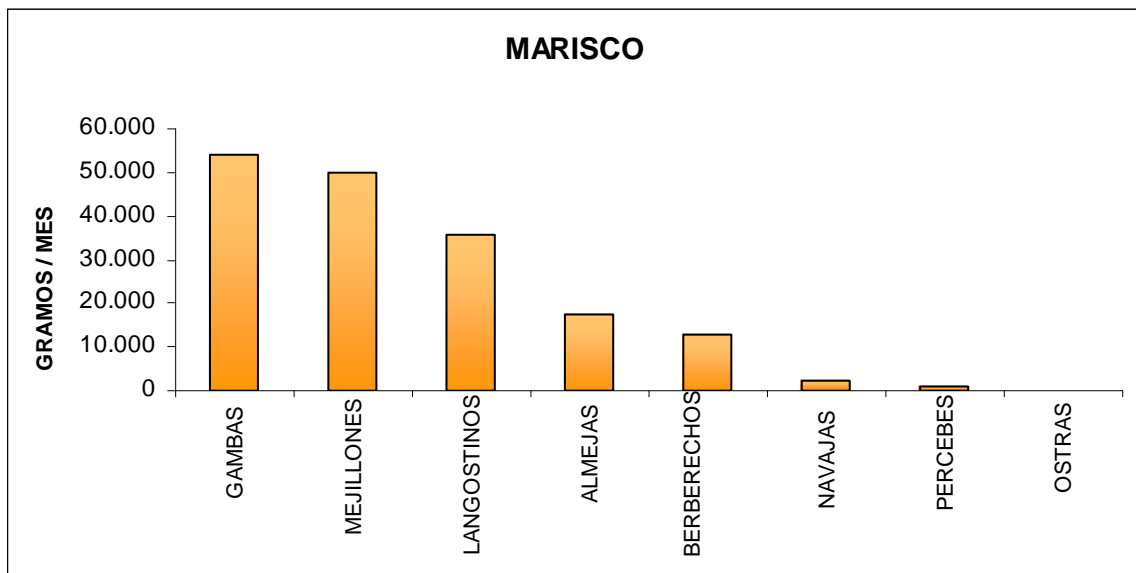
**Figura 13. Consumo mensual de pescado blanco expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008**



**Figura 14. Consumo mensual de pescado azul expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008**

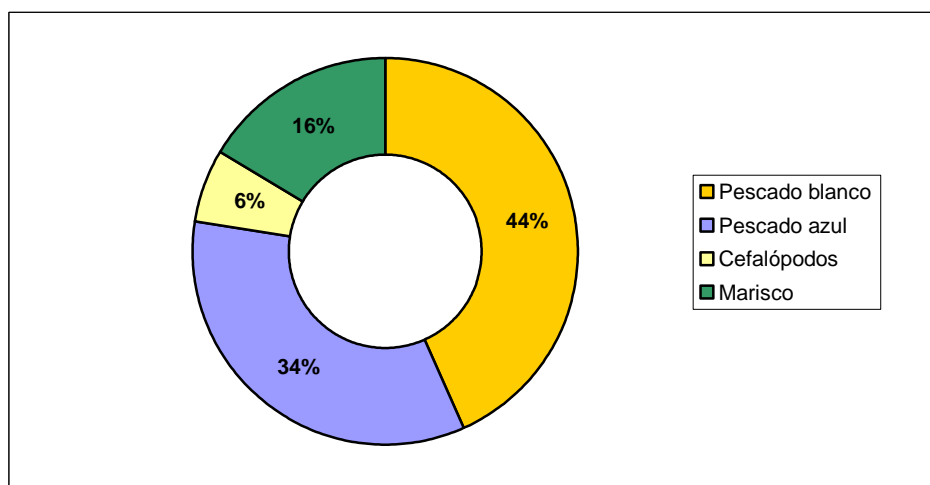


**Figura 15. Consumo mensual de cefalópodos expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008**



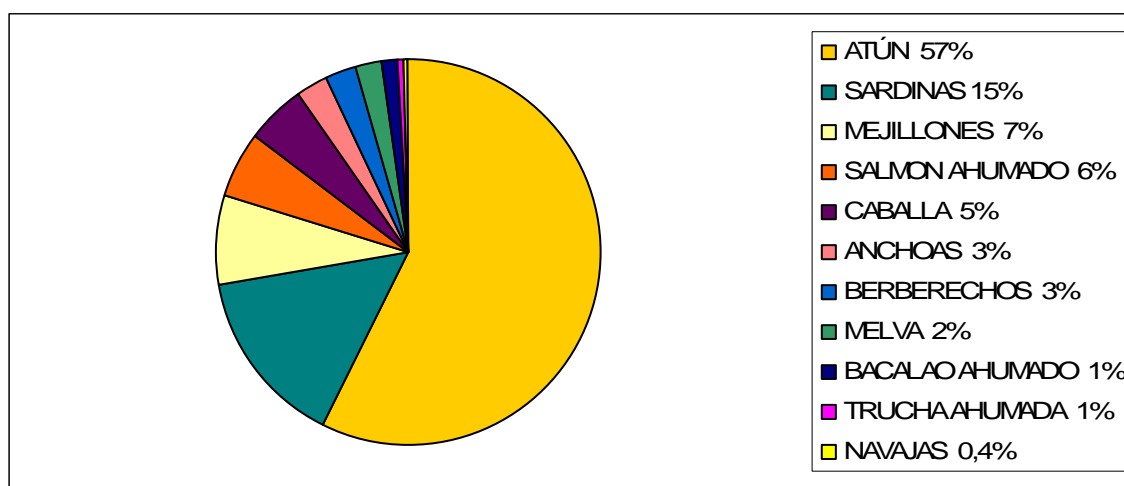
**Figura 16. Consumo mensual de marisco expresado en gramos de la población estudiada. Hospital clínico San Carlos 2008**

En la figura 17 se muestra la frecuencia de consumo de los productos marinos, clasificados como pescado blanco, azul, cefalópodos y marisco.



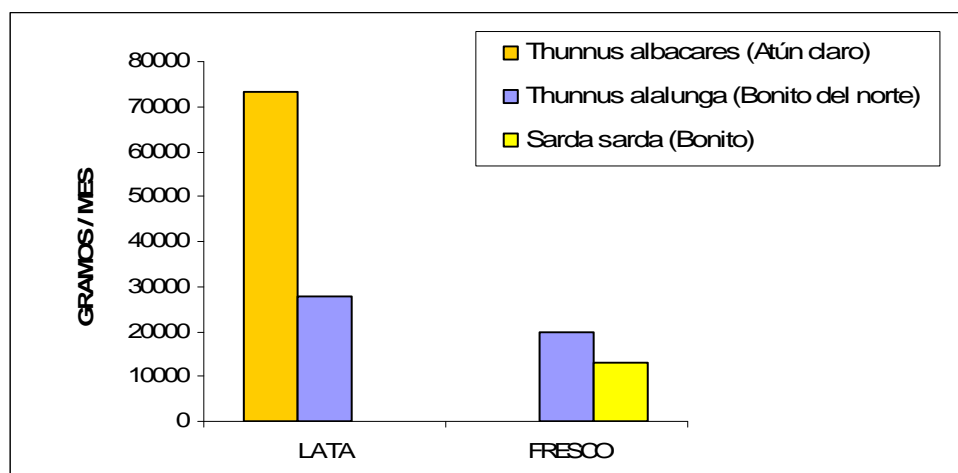
**Figura 17. Frecuencia de consumo de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

El consumo de pescado en conserva representa el 16,8% del consumo total de pescado. En la figura 18 se muestra la frecuencia de consumo de pescado en conserva por variedades.



**Figura 18. Frecuencia de consumo de pescado en conserva de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

El 57 % del consumo de productos en conserva corresponde al atún. (Figura 18). El consumo de atún se produce principalmente en forma de producto enlatado en lata y correspondía al 83,4%% del consumo total de atún que era de 120.120 gramos. El 60,94% consumía latas de atún claro (*Thunnus albacares*-yellowfin tuna) y el 23,28% latas de atún blanco o bonito del norte (*Thunnus alalunga*- white tuna). El bonito (*Sarda sarda*) se consume únicamente fresco o congelado.



**Figura 19. Consumo de atún y bonito (en gramos/mes) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

La población estudiada ha consumido más salmón fresco que ahumado correspondiendo este último al 18,38% del consumo total de salmón.

Se han consumido más boquerones frescos (39.150 gramos) que anchoas (4.880 gramos), más sardinas en lata (26.712 gramos) que frescas (18.450 gramos), más mejillones frescos (36.750 gramos) que en lata (13.102 gramos) y más berberechos frescos (7.950 gramos) que en lata (4.672 gramos).

### 3.2 CONCENTRACIÓN DE MERCURIO EN SANGRE

Se ha obtenido una mediana global de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) de 7,90 (RIC: 5,20-11,50).

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos recomienda mantener los niveles de mercurio en sangre  $<5,8 \mu\text{g/L}$ .

El 71,2 % ( $n=267$ ) de la población estudiada tenían concentraciones de mercurio en sangre superiores a  $5,8 \mu\text{g/L}$ .

En la tabla 33 se muestran la concentración de mercurio en sangre en función del límite de  $5,8 \mu\text{g/L}$  establecido por la EPA.

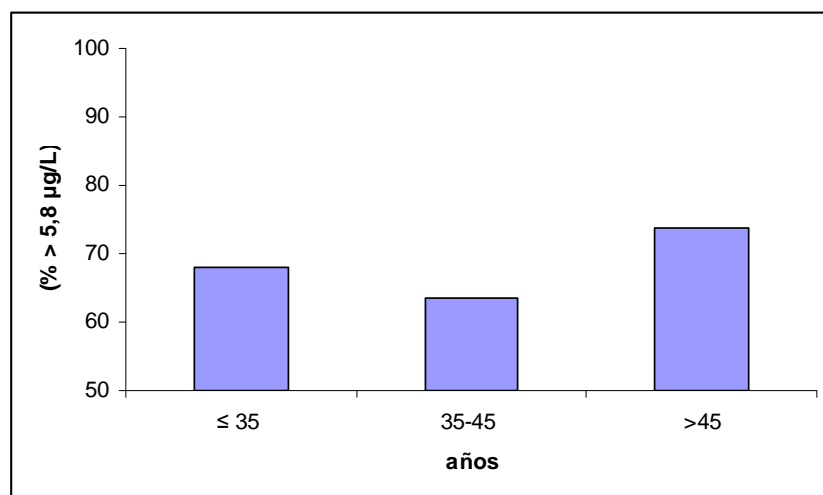
Se observa que no existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al porcentaje de mujeres con concentraciones de mercurio en sangre superiores a  $5,8 \mu\text{g/L}$  en el grupo de mujeres no menopáusicas con respecto a las menopáusicas ( $p=0,337$ ). Si dentro del grupo de mujeres no menopáusicas se consideran tres subgrupos ( $\leq 35$  años, 35-45 años,  $> 45$  años) tampoco se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,476$ ) en cuanto al porcentaje de mujeres con concentraciones de mercurio en sangre superiores a  $5,8 \mu\text{g/L}$  (Figura 20).

**TABLA 33. Concentración de mercurio en sangre de la población estudiada en función del límite establecido por la EPA. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

	n	Porcentaje (%)	p
<b>&gt;5,8 <math>\mu\text{g/L}</math></b>			
Hombres	44	73,3	0,691
Mujeres	223	70,8	
Menopáusicas	103	73,6	0,337
No menopáusicas	118	68,6	
<b>TOTAL</b>	<b>267</b>	<b>71,2</b>	

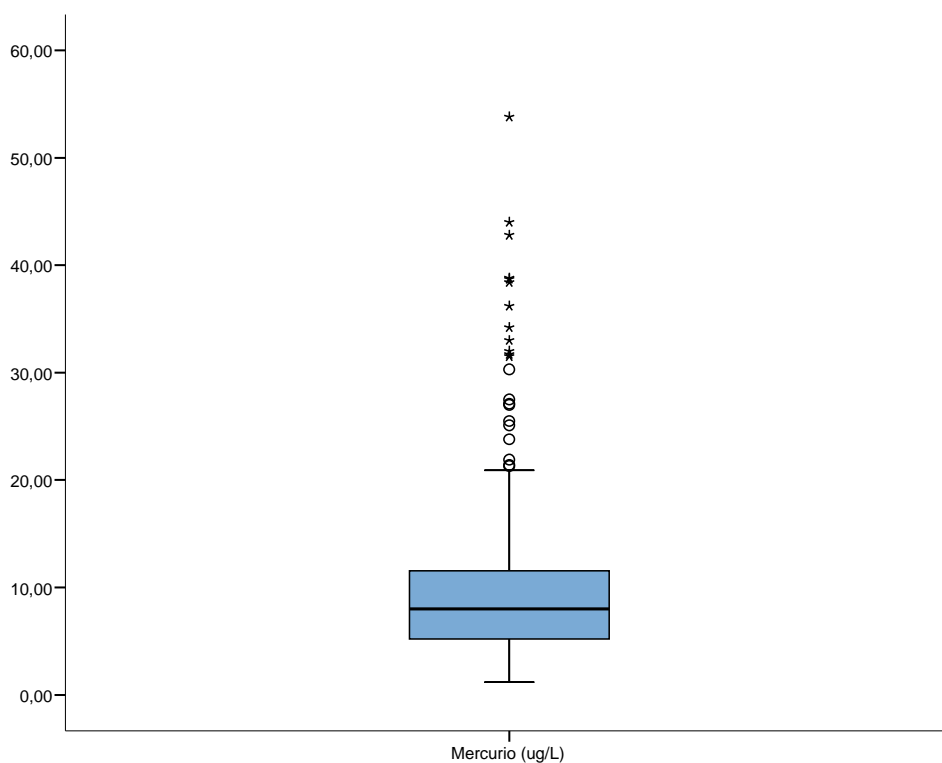
EPA: Agencia de Protección Ambiental (*Environmental Protection Agency*)





**Figura 20. Porcentaje de mujeres no menopáusicas con concentración de mercurio en sangre superior a 5,8 µg/L según tres grupos de edad (≤ 35, 35-45 y > 45 años). Hospital Clínico San Carlos 2008.**

En la figura se muestra la distribución de la concentración de mercurio y se observa un valor extremo de mercurio de 53,80 µg/L. Se trataba de una mujer participante de 43 años con una ingesta de pescado estimada de 4.527 gramos /mes, que consumía entre otros pescados, 8 veces emperador y 20 latas de atún al mes.

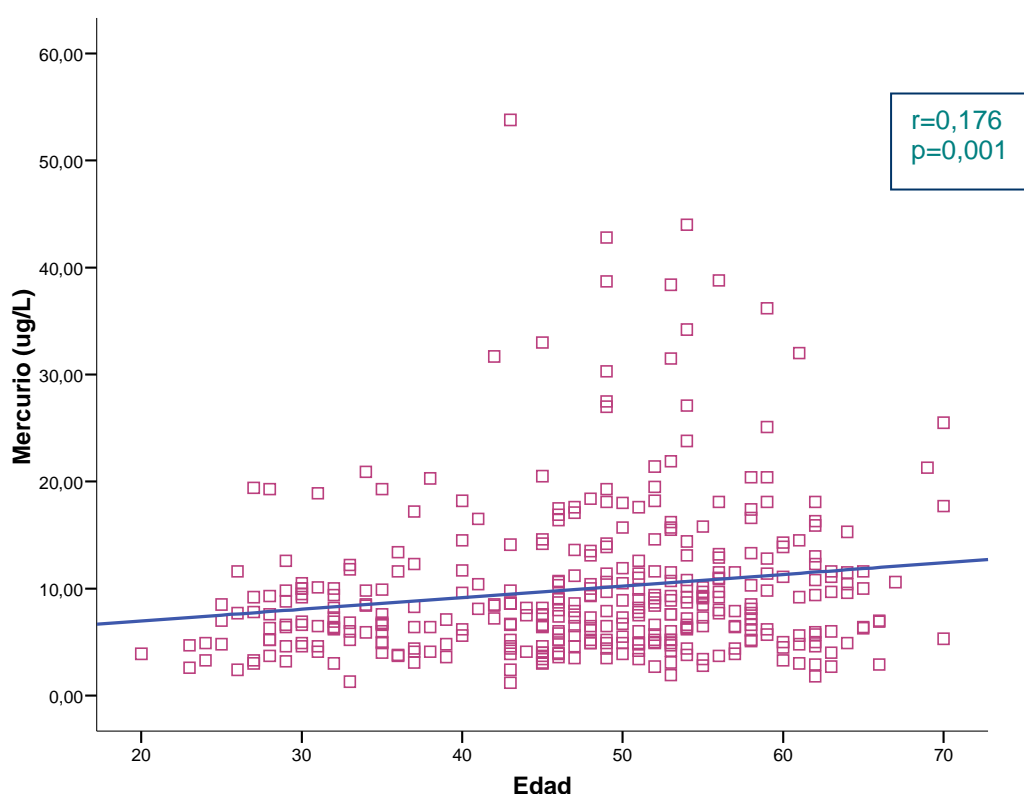


**Figura 21. Distribución de la concentración de mercurio en sangre en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

En la tabla 34 se presentan las medianas de la concentración de mercurio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de la concentración de mercurio en sangre en función del sexo ( $p=0,250$ ), de la menopausia ( $p=0,142$ ), ni del lugar de residencia ( $p=0,977$ ).

Se observa una correlación positiva débil estadísticamente significativa entre la concentración de mercurio en sangre y la edad ( $r=0,176$ ;  $p=0,001$ ) (Figura 22).



**Figura 22. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y la edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

Se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la nacionalidad de los participantes ( $p=0,032$ ). La mediana de concentración de

mercurio en sangre es superior en los españoles (mediana:8,20 µg/L;RIC=5,20-11,60) que en los de otra nacionalidad (mediana:4,40 µg/L;RIC=3,20-8,00).

También se observan diferencias estadísticamente significativas en función del estado civil ( $p=0,046$ ). Al comparar los estados civiles dos a dos y tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $p\leq 0,010$ ), se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ) entre la mediana de la concentración de mercurio en sangre de los solteros (mediana:7,20 µg/L, RIC=4,60-10,0) y los casados (mediana:8,50 µg/L, RIC=5,70-12,20).

No se observan diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de estudios ni de la ocupación actual ( $p=0,789$ ;  $p=0,205$  respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de mercurio en sangre en función del IMC ( $P=0,515$ ) ni del consumo de alcohol ( $p=0,359$ ).

Se observa que la mediana de la concentración de mercurio en sangre es superior en el grupo de participantes que beben agua del grifo (mediana:8,20;RIC=5,20-11,60), que en el que lo hace en forma de agua embotellada (mediana:6,70;RIC=4,5-11,17) o filtrada (mediana:6,50;RIC=3,10-9,40). Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,256$ ).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas en función de poseer empastes de amalgama (mediana:7,95; RIC=5,2-11,8) o no tenerlos (mediana: 7,7; RIC=5,0-11,1) ( $p=0,774$ ) o entre haberse vacunado en los tres meses anteriores (mediana:8,4; RIC=6,0-11,6) o no haberlo hecho (mediana:8,0; RIC=5,2-11,6) ( $p=0,772$ ).

Dentro del grupo que tienen empastes de amalgama no se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa en función de masticar chicle habitualmente (mediana:7,2; RIC=5,2-9,6) o no hacerlo (mediana:8,5; RIC=5,5-13,7) ( $p=0,164$ ).

Tampoco se ha observa una correlación entre el número de empastes y la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,09$ ).

**TABLA 34. Concentración de mercurio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

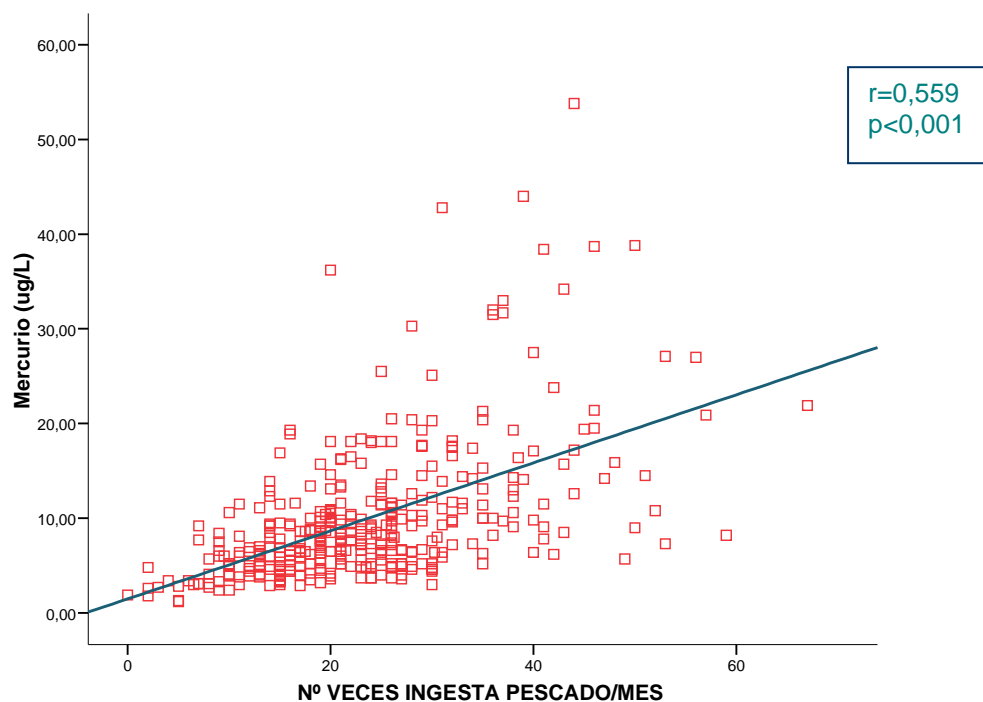
		n	Mediana (µg/L)	RIC	p
SEXO					
	Hombre	64	8,50	5,50-11,55	0,250
	Mujer	331	7,80	5,20-11,60	
MENOPAUSIA					
	Sí	140	8,50	5,70-12,85	0,142
	No	172	7,35	4,90-10,65	
LUGAR DE RESIDENCIA					
	Hábitat urbano	216	7,95	5,10-11,75	0,977
	Barrio residencial	134	8,20	5,30-11,10	
	Hábitat rural	23	7,80	5,90-10,90	
NACIONALIDAD					
	Española	360	8,20	5,20-11,60	0,032
	Otras	11	4,40	3,20-8,00	
ESTADO CIVIL					
	Soltero/a	99	7,20	4,60-10,00	0,046
	Casado/a o en pareja	240	8,50	5,70-12,20	
	Viudo/a	9	7,30	4,60-9,70	
	Separado/a	25	8,40	5,30-14,10	
NIVEL DE ESTUDIOS					
	Sin estudios	3	5,70	1,80-14,30	0,789
	Primarios	33	8,00	5,20-11,10	
	Secundarios	48	7,40	4,90-11,35	
	FP/Módulos	93	7,60	5,60-11,70	
	Universitarios	197	8,40	5,75-11,60	
OCUPACIÓN					
	Directivos/Médicos/Gestión	112	8,40	5,60-12,30	0,205
	Enfermería/Trabajador Social	65	8,55	6,10-11,45	
	Administrativos	36	6,55	4,90-10,35	
	Técnicos	80	6,60	4,80-10,20	
	Trabajadores Manuales cualificados	19	8,00	7,20-14,30	
	Trabajadores Manuales no cualificados	62	9,50	5,20-13,10	

RIC: Rango Intercuartílico

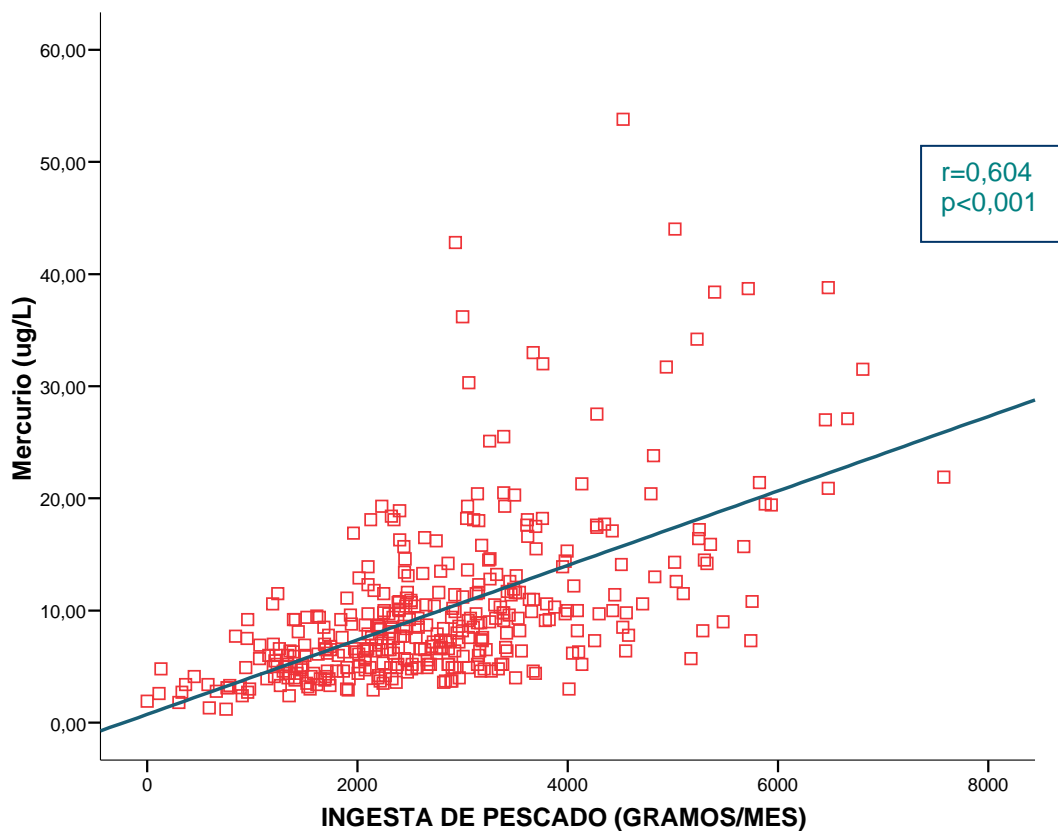
En cuanto al consumo de pescado, en la figura 23 y 24, se observa una correlación positiva estadísticamente significativa entre el número de veces y los gramos de pescado que la población estudiada consume al mes y la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,559$  y  $r=0,604$  respectivamente). También se observa en la figura 25 una correlación positiva más fuerte al estimar los microgramos de mercurio que se corresponden con esa ingesta y la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,702$ ).

Teniendo en cuenta el tipo de pescado, en las figuras 26 y 27 hemos observado una correlación positiva entre los microgramos de mercurio consumidos a través del pescado blanco y azul con la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,510$  y  $0,593$  respectivamente) y dentro del pescado azul, se ha hallado una correlación positiva entre los microgramos de mercurio ingeridos a través del emperador y del atún-bonito ( $r=0,460$  y  $r=0,415$ , respectivamente). (Figuras 28 y 29)

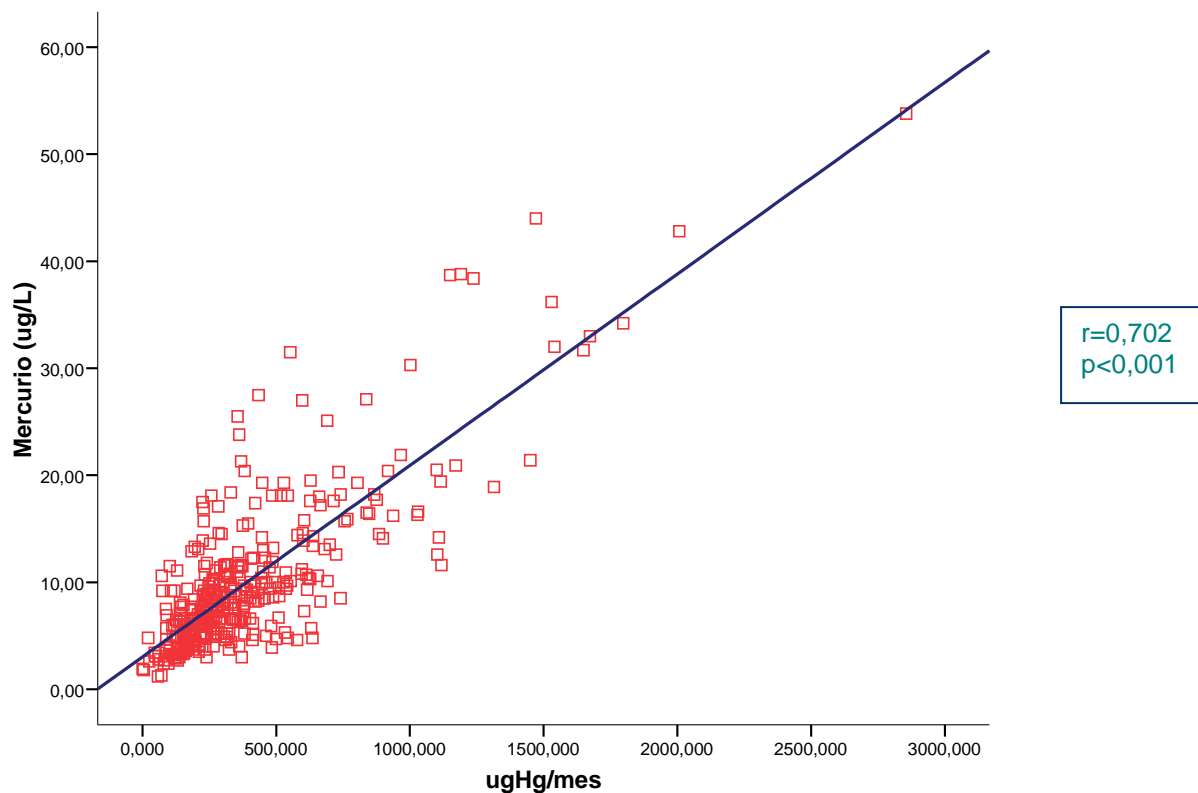
Sin embargo, como se observa en las figura 30 y 31, se ha hallado una correlación positiva débil entre los microgramos de mercurio ingeridos a través de los cefalópodos o el marisco con la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,133$ ,  $r=0,184$  respectivamente).



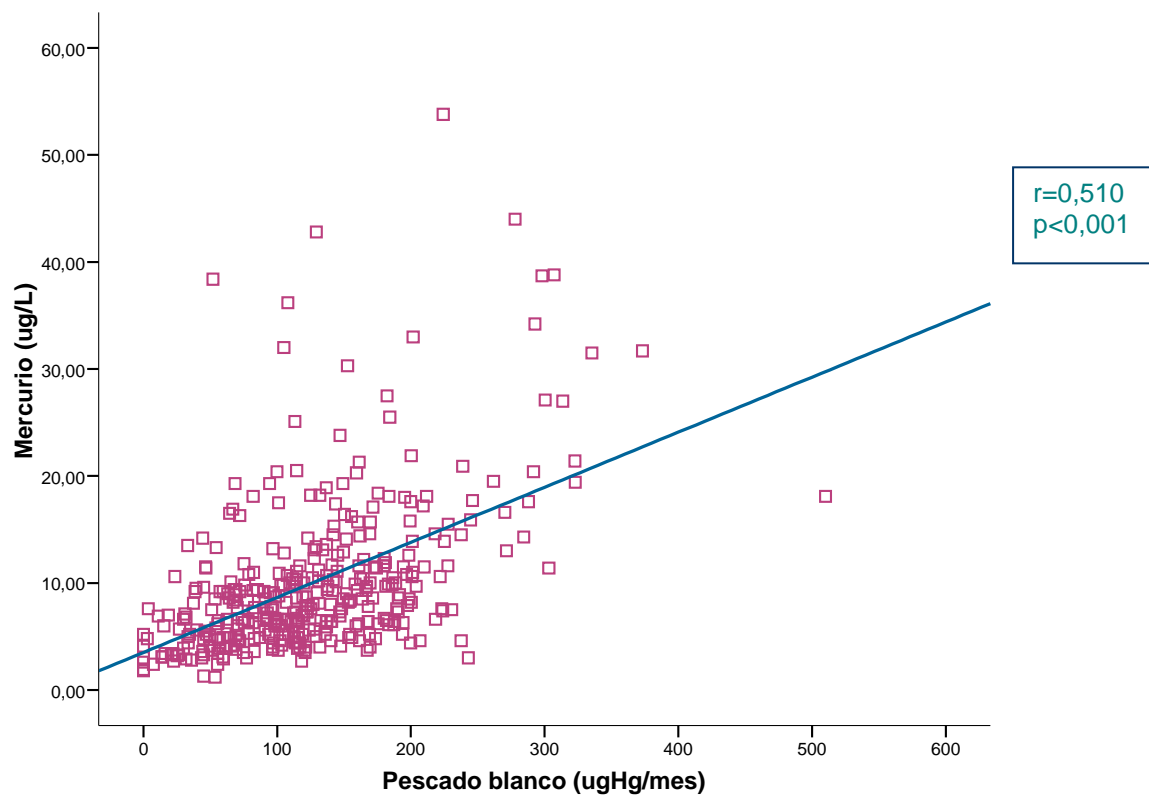
**Figura 23. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre ( $\mu\text{g/L}$ ) y el número de veces de ingesta de pescado de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**



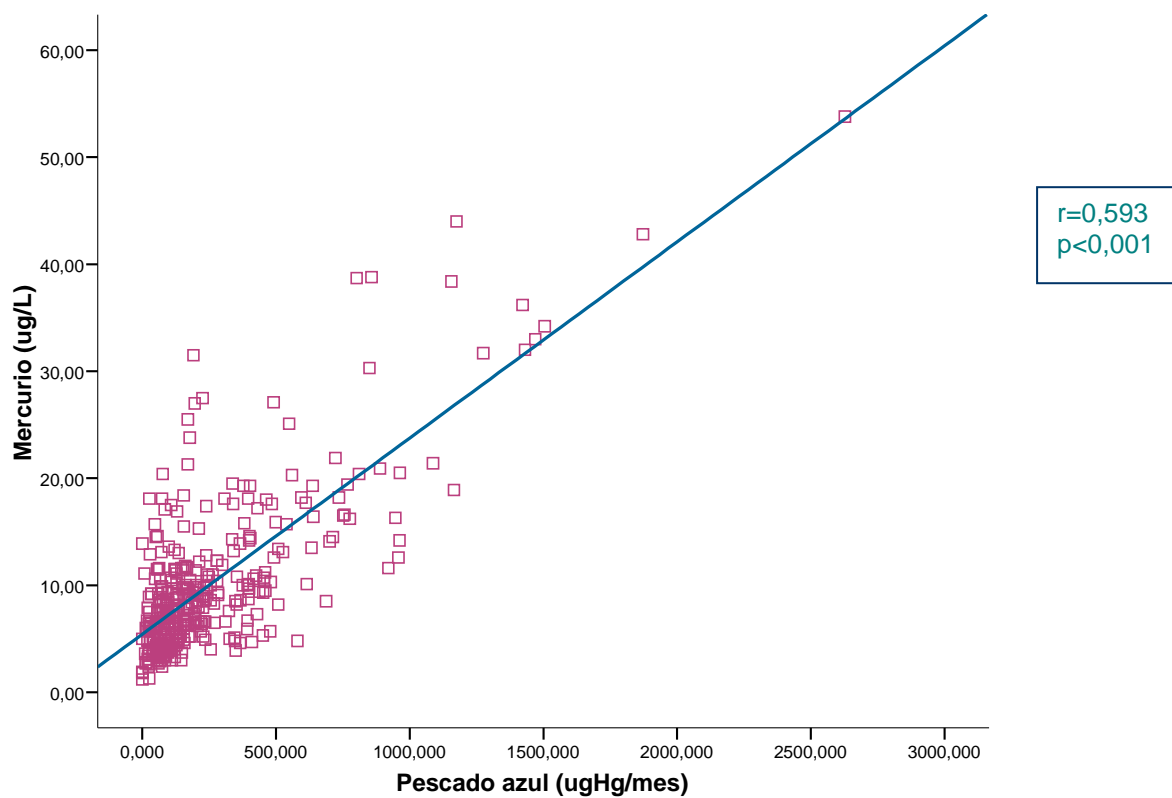
**Figura 24. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y la ingesta de pescado expresada en gramos/mes de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos 2008.**



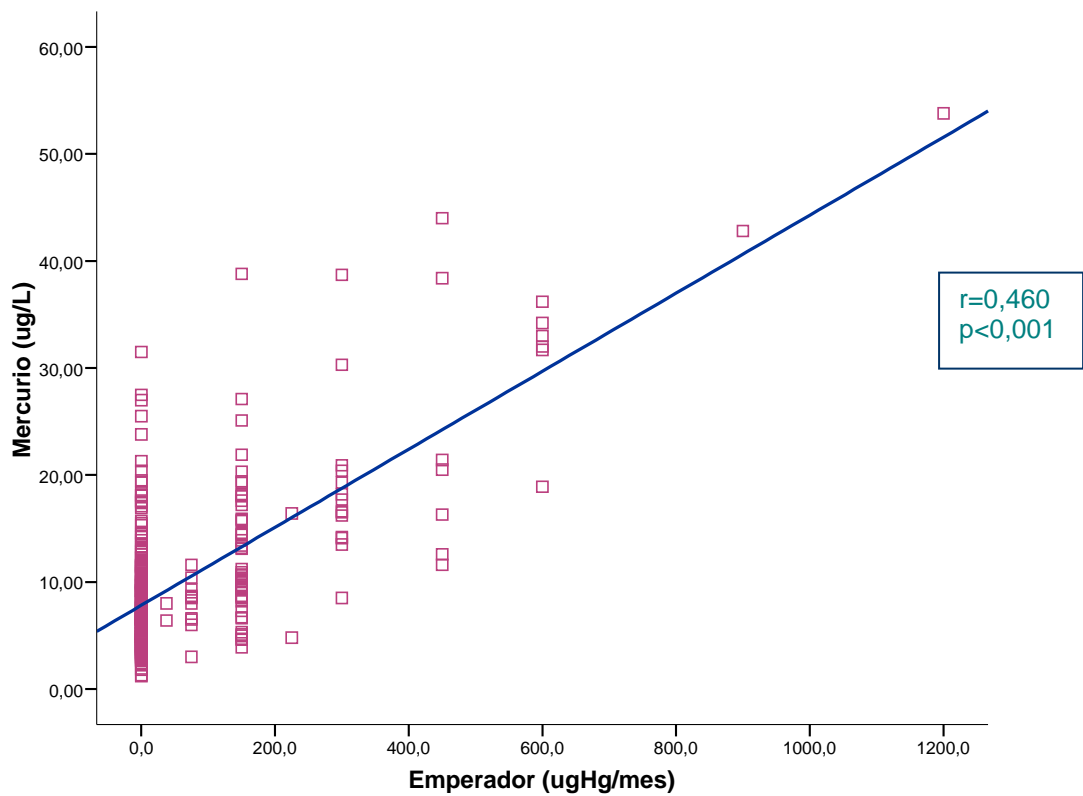
**Figura 25. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del pescado. Hospital Clínico San Carlos 2008.**



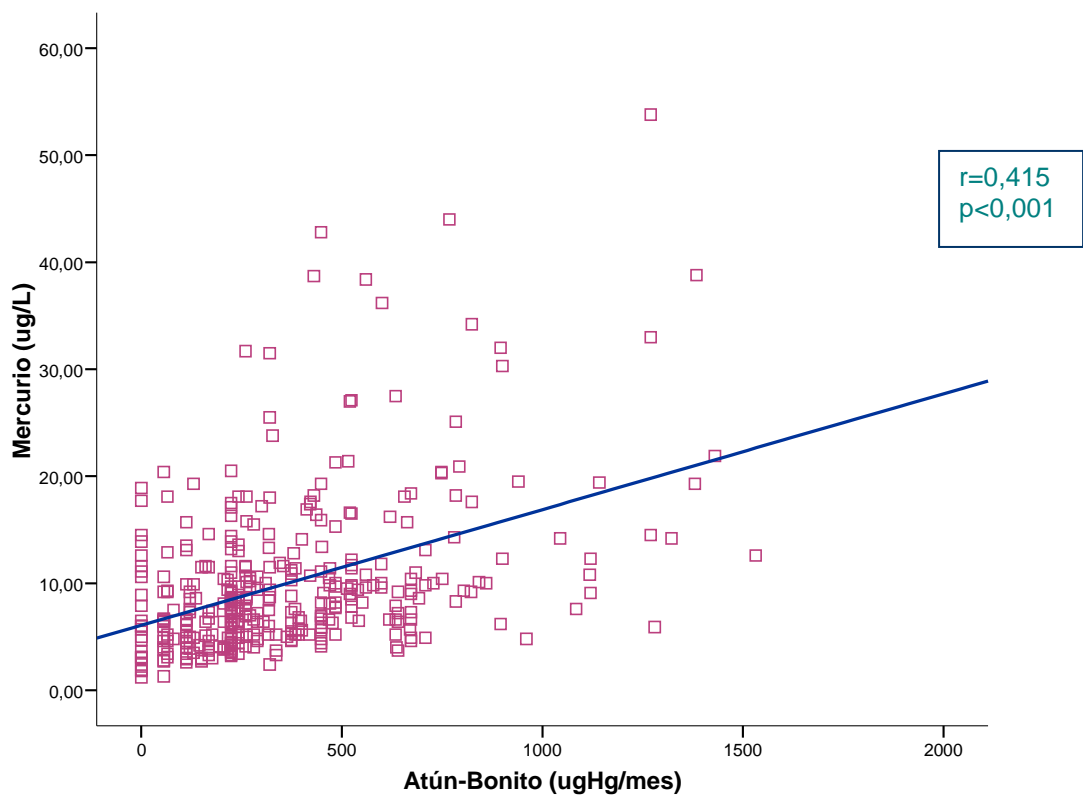
**Figura 26. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del pescado blanco. Hospital Clínico San Carlos 2008.**



**Figura 27. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del Pescado azul. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

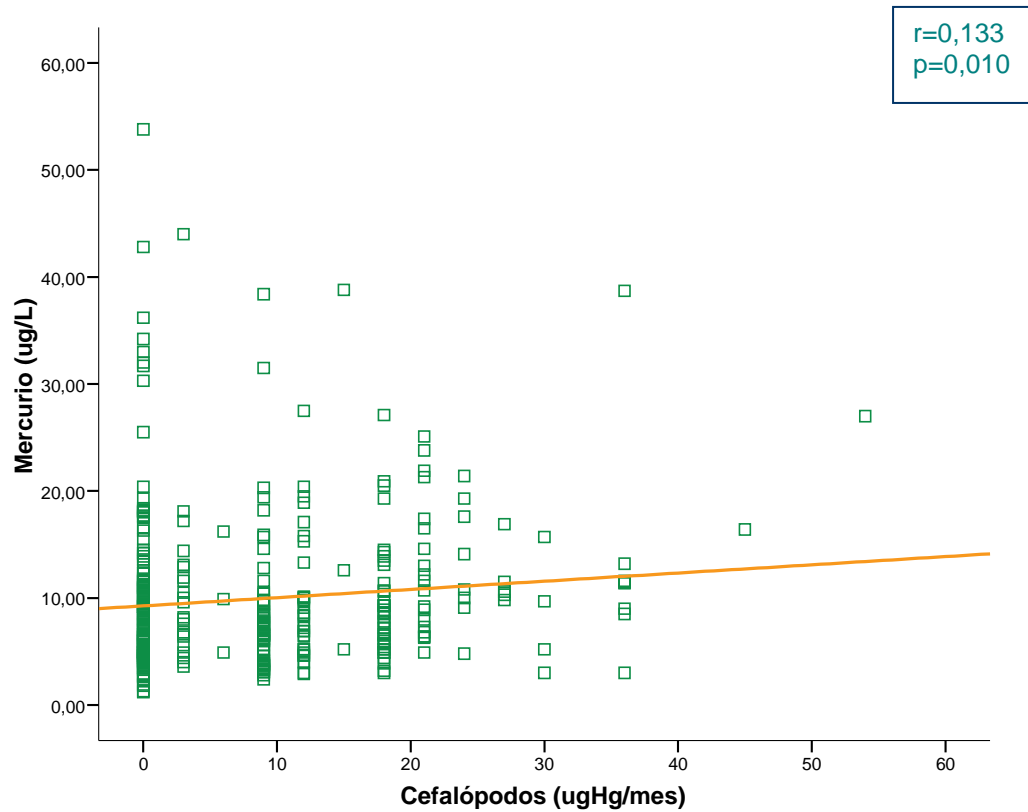


**Figura 28. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del Emperador. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

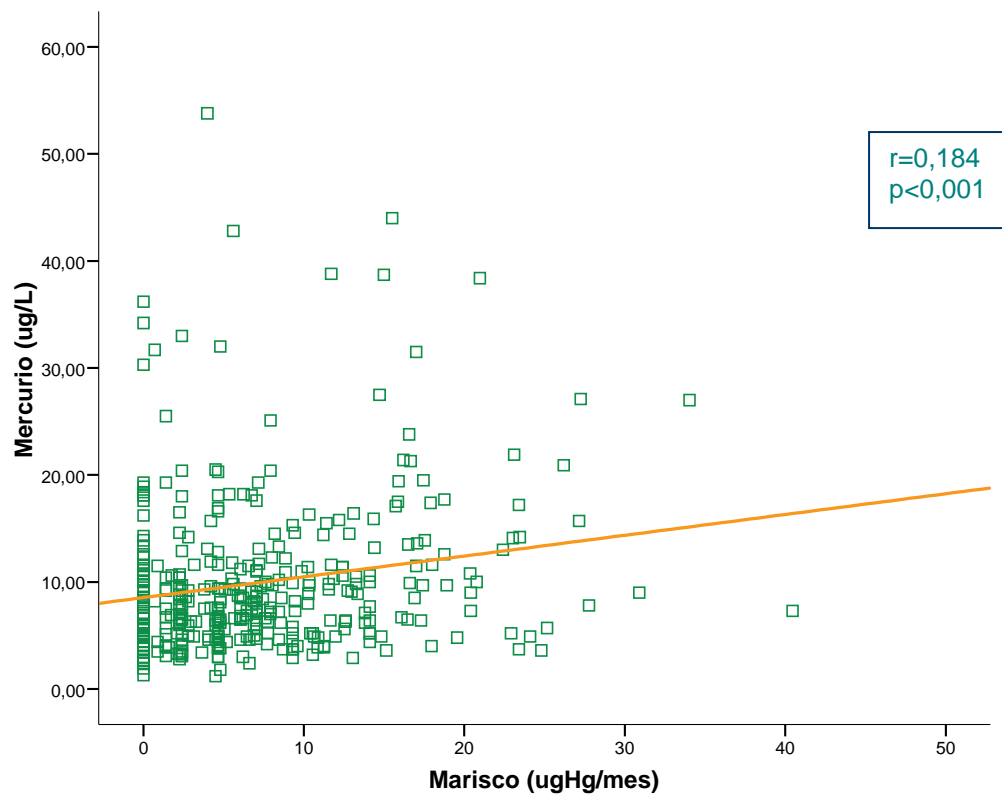


**Figura 29. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del atún-bonito. Hospital Clínico San Carlos 2008.**





**Figura 30. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través de los cefalópodos (pulpo, calamar, sepia). Hospital Clínico San Carlos 2008.**



**Figura 31. Correlación entre la concentración de mercurio en sangre (µg/L) y los microgramos de mercurio ingeridos al mes a través del marisco. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

### **3.3 COMPARACIÓN DE LA INGESTA DE METILMERCURIO A TRAVÉS DEL CONSUMO DE PESCADO CON LAS REGULACIONES INTERNACIONALES (JECFA;NRC;EPA)**

Para la JECFA la caracterización del riesgo se expresa como la ingesta semanal tolerable provisional (PTWI-Provisional Weekly Tolerable Intake) y desde junio de 2003, está establecida en 1.6 µg de metilmercurio por kilo de peso corporal. Previamente, en el año 2000, el Centro de Investigación Nacional (NRC) de EEUU, estableció una ingesta límite semanal de 0,7 µg MeHg/kg peso corporal.

En la población estudiada se ha observado una mediana de ingesta semanal de 72,41 microgramos de metilmercurio (RIC=48,37-114,75) y una mediana de 1,14 (RIC= 0,78-1,80) microgramos de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana (71,25% PTWI JECFA; 162,8% PTWI NRC)

Se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la ingesta de mercurio por kilo de peso corporal al tener en cuenta el sexo siendo la mediana más elevada en mujeres (mediana=1,17;RIC=0,82-1,81) que en los hombres (mediana:0,89;RIC=0,51-1,50) (p=0,048).

En la tabla 35 se muestra la ingesta de metilmercurio de la población estudiada en función del PTWI de la JECFA y del NRC.

Se ha hallado que el 30,2% (111) de la población estudiada tenían ingestas de metilmercurio superiores a la ingesta provisional tolerable semanal (PTWI) establecida por la JECFA de 1,6 µg MeHg/kg peso corporal y el 79,1% (291) superiores a ingesta límite semanal de 0,7 µg MeHg/kg peso corporal del Centro de Investigación Nacional estadounidense.

Además, se observa que la ingesta semanal de metilmercurio del 81,8% (252) de las mujeres y del 65% (39) de los hombres era superior a la ingesta límite semanal del NRC, siendo la diferencia, teniendo en cuenta el sexo, estadísticamente significativa (p=0,003)

**TABLA 35. Ingesta de metilmercurio de la población estudiada en función del PTWI de la JECFA y el NRC. Hospital Clínico San Carlos 2008. (N=375)**

		n	Porcentaje (%)	p
JECFA				
>1,6 µg MeHg/kg peso/semana				
	Hombres	14	23,3	0,208
	Mujeres	97	31,5	
	TOTAL	111	30,2	
NRC				
>0,7 µg MeHg/kg peso/semana				
	Hombres	39	65,0	0,003
	Mujeres	252	81,8	
	TOTAL	291	79,1	

PTWI: Ingesta Provisional Tolerable Semanal (Provisional Tolerable Weekly Intake)

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

NRC: Centro de Investigación Nacional (National Research Center)

El límite establecido por el Instituto Nacional de Investigación (NRC) de 0,7 µg MeHg/kg peso/semana equivale en sangre a 5,8 µg/L, límite establecido por la EPA.

En la tabla 36 y en la figura 32 se puede observar la asociación entre la ingesta de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana y los niveles de mercurio en sangre en el grupo de mujeres en función de la menopausia.

Dentro del grupo de mujeres no menopáusicas se ha hallado que el 79,3% (107) de las mujeres cuya ingesta de metilmercurio es superior a 0,7 µg MeHg/kg peso/semana, también tienen concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L y el 92,2 % (47) de las mujeres no menopáusicas cuya ingesta de metilmercurio es superior a 1,6 µg MeHg/kg peso/semana, también tienen concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L.

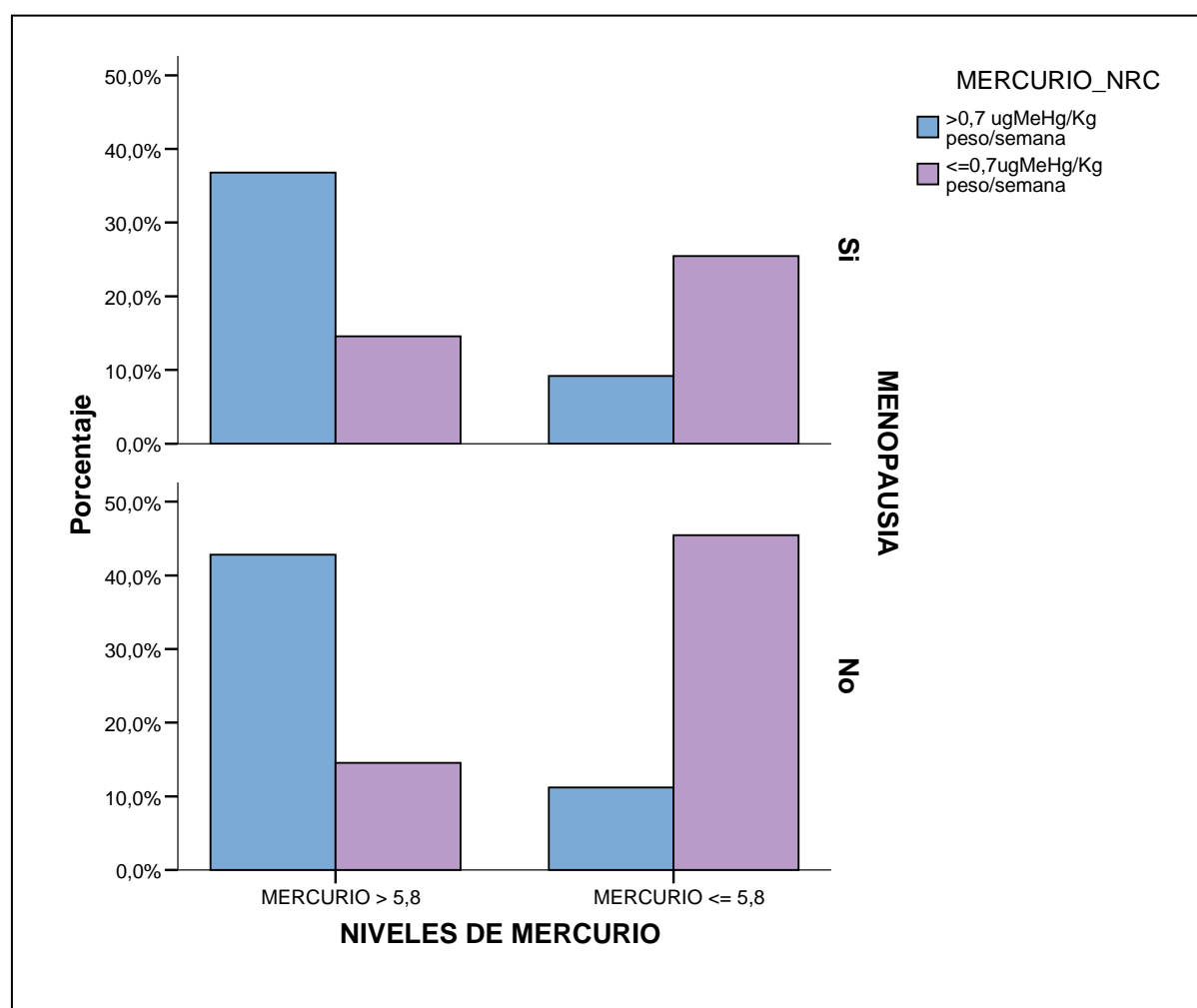
**TABLA 36. Asociación entre la ingesta de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana y los niveles de mercurio en sangre en el grupo de mujeres de la población estudiada en función de la menopausia. Hospital Clínico San Carlos 2008.**

		n	Porcentaje (%) > 5,8 µg/L
<b>MENOPAUSIA</b>	<b>SÍ</b>		
	>0,7 µg MeHg/kg peso/semana	92	80,0
	>1,6 µg MeHg/kg peso/semana	40	88,9
	<b>NO</b>		
	>0,7 µg MeHg/kg peso/semana	107	79,3
	>1,6 µg MeHg/kg peso/semana	47	92,2

PTWI:Ingesta Provisional Tolerable Semanal (Provisional Tolerable Weekly Intake)

JECFA:Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

NRC: Centro de Investigación Nacional (National Research Center)



**Figura 32. Asociación entre la ingesta de metilmercurio por kilo de peso corporal a la semana y los niveles de mercurio en sangre en el grupo de mujeres de la población estudiada en función de la menopausia y del PTWI del NRC.Hospital Clínico San Carlos 2008.**

## **V. DISCUSIÓN**



## 1. PLOMO

La mediana de plomo obtenida en el presente trabajo de 1,7 µg/dL es más baja que la referida en estudios previos en adultos en España. Se observa que la reducción de la concentración de plomo en sangre es paralela a la desaparición gradual del plomo en la gasolina y a la disminución de la concentración de plomo ambiental.

En 1997, M. Torrà et al. publican los resultados de tres trabajos realizados en 1984, 1994 y 1995 (157). En los tres estudios los adultos participantes fueron donantes de sangre sin exposición laboral al plomo y con un mínimo de 10 años de residencia en el área metropolitana de Barcelona. En 1984 se halló una media de concentración de plomo en sangre de 18,6 µg/dL. Este estudio continuó en 1994 y se observó que la concentración de plomo en sangre había descendido a 8,81 µg/dL. Un año después, descendió ligeramente a 7,83 µg/dL. Se observa un descenso de aproximadamente un 55% desde 1984 a 1994 paralelo a la introducción de la gasolina sin plomo en 1989 y a la reducción del contenido del plomo en la gasolina a partir de 1991. Además la concentración de plomo ambiental en la ciudad de Barcelona había descendido notablemente de 1,03-1,55 µg/m<sup>3</sup> en 1987 a 0,25-0,30 µg/m<sup>3</sup> en 1994 (158).

Resultados similares son los hallados en 1993, por Schuhmacher et al, también en la población de Barcelona (159). La media geométrica de concentración de plomo en sangre fue de 9,3 µg/dL. Este mismo grupo evaluó el impacto de la reducción de la concentración de plomo en la gasolina en la concentración sanguínea de plomo en la ciudad de Tarragona entre los años 1990 y 1995, obteniendo también resultados similares (160). En el estudio realizado en 1990 se halló una media geométrica de concentración de plomo en sangre de 11,95 µg/dL y en 1995 se observó de nuevo un descenso en la concentración de plomo de un 47% hallándose una media geométrica de 6,3 µg/dL.

También en Barcelona, en 1993, Solé et al, hallaron una media de 4,55 µg/dL (161). En Madrid, en un estudio realizado a finales de los años 90, se

obtuvo una media aritmética fue de 4,7 µg/dL (130) y en otro trabajo realizado también en Madrid entre Noviembre de 1998 y Enero de 1999 se obtuvo una mediana de 3,1 µg/dL (162).

En nuestro estudio se ha observado que únicamente el 0,5% de los participantes tienen concentraciones superiores o iguales a 10 µg/dL, datos similares a los hallados en el NHANES 1999-2002 (0,7%) y en el NYC HANES 2004 (0,5%), como se verá más adelante. Sin embargo, en 1994, en Barcelona, el estudio realizado por Torrà et al muestra que el 28% de los participantes tenían concentraciones de plomo superiores a 10 µg/dL. Solé, en 1993 había observado que el porcentaje de participantes con concentraciones  $\geq 10$  µg/dL dependía del lugar de residencia, variando del 10,2% de los que vivían en Barcelona ciudad al 8,3 % de los que vivían en el área metropolitana de Barcelona y al 0% de los que vivían en áreas muy alejadas de la ciudad, lo que puede explicar que la concentración de plomo en sangre sea muy inferior a la hallada en el estudio anterior.

Sin embargo, el plomo no se degrada, por lo que los millones de toneladas de plomo lanzadas al aire por el uso de la gasolina con plomo han contaminado los suelos, especialmente en las áreas urbanas y permanece en la atmósfera aunque a concentraciones muy bajas. En Madrid, como en Barcelona, la concentración de plomo en la atmósfera ha disminuido enormemente pero se mantiene en 0,02 µg/m<sup>3</sup> desde el año 2002 (31). Este hecho podría constituir una explicación al hallazgo, en nuestro estudio, de que la concentración de plomo es superior en los empleados que realizan ejercicio al aire libre que en los que lo realizan bajo techo, siendo también superior entre los empleados que tienen como afición la jardinería.

Aunque la desaparición del plomo en la gasolina en el año 2001 en España probablemente sea, pues, la causa principal de este descenso, cabe destacar que los participantes del estudio habitaban en viviendas que tenían una mediana de antigüedad de 29 años, el 37,3% en viviendas de reciente construcción de menos de 10 años y únicamente el 8,8% habitaban en viviendas construidas antes de 1975. El hecho de que los empleados que



residían en viviendas con tuberías de PVC tuvieran una concentración de plomo en sangre inferior, indicador de casa de reciente construcción y de que los empleados que habitaban en viviendas con vidrios emplomados tuvieran una concentración de plomo superior, además del hallazgo en nuestro estudio de que la antigüedad de la vivienda sea un factor asociado independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre superiores a 2 µg/dL, sugiere que los resultados encontrados en esta población laboral no expuesta infraestiman la concentración de plomo en sangre que probablemente tenga la población general española. En España, las tuberías de plomo se utilizaron ampliamente en las casas construidas antes de los años 50. Posteriormente, su utilización fue disminuyendo gradualmente hasta los años 80, cuando prácticamente se abandonó su uso. En nuestro estudio debido al escaso número de participantes que habitaban en viviendas antiguas, y a que el 41% desconocía la naturaleza de sus tuberías, únicamente se ha hallado una mediana de plomo en sangre ligeramente superior en el grupo que afirma tener tuberías de plomo, pero no estadísticamente significativa. Sin embargo, el hallazgo de dos individuos con valores extremos de plomo en sangre, una mujer de 66 años con 8,8 µg/dL y un hombre de 54 años con 8,7 µg/dL que tenían en común habitar viviendas de más de 90 años con tuberías de plomo, nos indica que el beber agua procedente de tuberías de plomo puede constituir todavía una importante fuente de exposición en la población general. Sin embargo, el hecho de que la muestra de este estudio sea una población laboral hospitalaria, supone una limitación a su validez externa por lo que no se pueden generalizar los datos a la población general. En un estudio epidemiológico realizado en Hamburgo (Alemania) en 2003, Fertmann et al, hallaron que el agua del grifo procedente de tuberías de plomo suponía una importante fuente de exposición evitable que resaltaba la sencillez y eficacia de las estrategias de prevención (163). Sería aconsejable realizar más estudios en el futuro diseñados para investigar la importancia de esta vía de exposición.

Otra fuente de exposición a tener en cuenta es la hallada en una mujer de 59 años que presentaba una concentración de plomo en sangre de 10,7 µg/dL que dedicaba cuatro horas al día a la pintura artística y restauración de muebles. En otro caso, el de una mujer de 54 años con 8 µg/dL la afición era

del conviviente, que pintaba y restauraba muebles en casa. En nuestro estudio la afición a la pintura es un factor asociado independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre superiores a 2 µg/dL.

Por otra parte los resultados de nuestro estudio han puesto de manifiesto que la utilización de recipientes de barro para guardar o cocinar alimentos es una fuente de exposición muy popular en la población general en la que no se piensa habitualmente. En nuestro trabajo el valor más extremo (38,2 µg/dL) correspondía a un empleado de 60 años, cocinero, que tenía la costumbre de preparar aceitunas en una vasija de barro muy antigua y el vinagre que añadía a la preparación liberaba el plomo. El consumo de 30 aceitunas diarias era la causa de la elevada concentración de plomo de él y de un conviviente (26 µg/dL). En otro caso, una mujer de 62 años con una concentración de plomo en sangre de 8,6 µg/dL, la fuente de exposición era la ingesta diaria de una manzana cocinada al horno en una cazuela de barro. En ambos casos, la retirada de la fuente de exposición condujo a la disminución de la concentración de plomo en sangre. En nuestro estudio, el guardar alimentos en recipientes de barro se asocia de forma significativa e independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$  µg/dL presentando una frecuencia 3 veces mayor en los sujetos que los utilizan. También se ha observado una concentración de plomo en sangre más elevada entre los que cocinan o sirven los alimentos en recipientes de barro.

En España existe una directiva del año 1984 (37) en la que se limita el contenido de plomo en los objetos de cerámica. Sin embargo, debido a su tradición alfarera, es muy frecuente la utilización de recipientes de barro antiguos con un contenido de plomo superior al establecido tanto para cocinar, servir o guardar alimentos. En otros países como México, varios estudios han hallado también que el utilizar recipientes de barro es un factor de riesgo independiente para hallar concentraciones de plomo elevadas. En varios de estos estudios se ha cuantificado el porcentaje de participantes que utilizaban recipientes de barro refiriéndose usos de entre un 40 y un 81% (164). En nuestro estudio el 7,5% guardaba habitualmente alimentos en recipientes de barro, el 9,3% cocinaba en recipientes de barro, y el 11% los utilizaba para

servir alimentos. Aunque los porcentajes son muy inferiores a los de México, el hecho de que nuestra muestra sea una población hospitalaria, como se ha comentado anteriormente, impide la generalización de estos datos a la población, pero se estima que el uso de recipientes puede ser incluso superior en poblaciones fuera de las grandes ciudades. Los datos del estudio Mexicano publicado por Lynch et al, muestran que al cocinar en estos recipientes la concentración de plomo liberada aumenta con la acidez del alimento analizado, siendo el tomate uno de los que más liberaban plomo. Estimaron que para una población que cocinaba tomates habitualmente en cazuelas de barro, la media geométrica de la concentración de plomo en sangre aumentaba 6  $\mu\text{g/dL}$ . Concluyen que la solución ideal es educar a la población acerca del peligro que supone el cocinar y guardar alimentos en recipientes de este tipo en lugar de aconsejar sobre qué alimentos se pueden cocinar ya que aparte del efecto sumatorio que se produce al ingerir diferentes alimentos, el pH final también depende del tipo de receta utilizada.

En un hombre de 53 años con una concentración de plomo de 7,4  $\mu\text{g/dL}$ , se halló que trabajaba por las tardes como instructor de tiro en una galería de tiro. Los disparos efectuados en una galería de tiro originan la formación de gases tóxicos que es necesario evacuar para conseguir un ambiente respirable. El plomo en suspensión es la sustancia más peligrosa para la salud de los tiradores y sobre todo, de los instructores de tiro, que son las personas que más tiempo pasan dentro de la galería.

En nuestro estudio se ha observado que el uso de Kohl como delineador de ojos se asocia con un aumento de la concentración de plomo en sangre. La diferencia no es estadísticamente significativa probablemente debido al número tan escaso de participantes que utilizaban kohl ( $n=15$ ), sin embargo la concentración de plomo en sangre es notablemente superior en este grupo y coincide con los hallazgos de R.M. Al-Ashban et al en Arabia Saudí (132). En este estudio analizaron 107 muestras de Kohl detectándose un contenido de plomo de hasta un 63%. Además determinaron la concentración de plomo en sangre en un grupo de mujeres que usaban diariamente el kohl y en un grupo control ( $n=10$ ) hallando una concentración de plomo en sangre de 17,65  $\mu\text{g/dL}$ .

en el grupo de usuarias de Kohl, muy superior a los resultados que encontraron en el grupo control (0,9 µg/dL).

Popularmente, se desconoce que el Kohl sea perjudicial para la salud, incluso se le atribuyen efectos beneficiosos para la salud ocular. España se ha convertido en un país multicultural en el que el uso de productos como el Kohl es habitual entre los inmigrantes de origen árabe e indio, además de estar aumentando entre los locales, por lo que sería interesante estudiar esta fuente de exposición en el futuro.

En nuestro trabajo hemos hallado un aumento de la concentración de plomo en sangre con la edad que coincide con los datos referidos por otros autores (165-171). En los adultos más del 90% del contenido del plomo en el organismo se halla en el hueso. Sin embargo, este compartimento no es inerte, sino que existe un equilibrio dinámico entre el compartimento óseo y el sanguíneo, contribuyendo en un 40-70% al plomo de la sangre en adultos (1). El contenido de plomo en hueso aumenta con la edad a lo largo de la vida. Además, la exposición ambiental al plomo de forma continua y elevada durante todos los años en los que se ha utilizado la gasolina con plomo, ha provocado un aumento de los depósitos del mismo en el hueso, por lo que los individuos de más edad son los que han estado más expuestos y presentan en la actualidad concentraciones más elevadas de plomo en sangre. En nuestro estudio se ha hallado que por cada año de edad se produce un aumento relativo del 11% en la frecuencia de encontrar concentraciones de plomo en sangre superiores a 2 µg/dL. En el estudio de Schumacher et al, no se observa una diferencia significativa entre los diferentes grupos de edad, pero sí una tendencia a aumentar con la edad, a partir de los 36 años y sobre todo a partir de los 45 años (160).

Al contrario de lo que sucede en muchos otros estudios (165;166;172;173) no se han hallado diferencias en la concentraciones de plomo en sangre en función del sexo, sin embargo, dentro del grupo de mujeres se han hallado concentraciones de plomo en sangre más elevadas en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas. Este hallazgo es

consistente con los resultados de otros estudios (17;173). Ya en 1988, Silbergeld et al, en una muestra del NHANES II (1976-1980) de 2981 mujeres en las que se determinó la concentración de plomo en sangre, observaron también, ajustando con la edad, unos niveles más elevados entre las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas. Estos datos eran consistentes con su hipótesis de que ciertas situaciones fisiológicas, como la menopausia, el embarazo o la lactancia podían movilizar el plomo del hueso. También observaron una concentración de plomo en sangre más elevada en el grupo de mujeres nulíparas, lo que sugiere que la liberación de plomo durante el embarazo disminuye los depósitos que se liberan posteriormente en la menopausia aunque estos resultados no han sido confirmados por otros investigadores (17).

Posteriormente, Gulson et al, en 1998 confirmaron mediante la utilización de métodos isotópicos que el plomo puede movilizarse del hueso a la sangre (174) y Nash (175) et al utilizando una muestra del NHANES III, hallaron una asociación inversa entre la densidad ósea y la concentración de plomo en sangre entre las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas, concluyendo que los depósitos de plomo en hueso podían significativamente incrementar la concentración de plomo en sangre. En un estudio realizado en mujeres en la ciudad de México encontraron que, tras ajustar por edad, las mujeres menopáusicas tenían una media de plomo de 1,98 µg/dL más elevada que las mujeres premenopáusicas (17). También observaron una concentración de plomo en sangre inferior en el grupo que utilizaba tratamiento hormonal sustitutivo. Además, hallaron que la concentración de plomo en el hueso trabecular y cortical era superior en el grupo que tomaba terapia hormonal sustitutiva, lo que apoya la hipótesis de que la terapia hormonal reduce la resorción ósea, por lo que podría ser utilizada como medida preventiva en las mujeres con concentraciones óseas de plomo muy elevadas.

La pérdida de masa ósea empieza en la perimenopausia y aumenta especialmente en los primeros años de la menopausia debido al aumento del *turnover* del hueso trabecular. Después el ritmo disminuye y la pérdida ósea deviene constante. El aumento en la concentración de plomo en sangre debida a la resorción ósea que aparece en la menopausia es de especial interés ya

que las enfermedades cardiovasculares que, como se ha referido, se asocian a concentraciones de plomo en sangre tan bajas como 2 µg/dL, son más prevalentes en este grupo, además de que puede tener efectos adversos en la función cognitiva (176). En nuestro estudio, se observa que las mujeres menopáusicas tienen una probabilidad 4 veces mayor de presentar concentraciones de plomo  $\geq 2$  µg/dL que las mujeres no menopáusicas.

También se ha observado que el grupo de enfermería/trabajadores sociales muestra una concentraciones de plomo en sangre superior al grupo de personal médico/dirección/gestión, pero esta diferencia se debe probablemente a que dentro del primer grupo el porcentaje de mujeres menopáusicas es superior (42,9% vs 28,3%).

Por otra parte, la exposición al plomo también puede ser un factor importante en el desarrollo de la osteoporosis (173;177). En el futuro, el tratamiento de la osteoporosis puede que se realice no sólo para mejorar la salud ósea sino para prevenir la movilización de los depósitos de plomo en el hueso y su subsiguiente toxicidad.

En nuestro estudio, la concentración de plomo en sangre es superior en el grupo de sujetos que ingieren suplementos de calcio. Cabe destacar que el 86,5% (n=32) de los participantes que ingieren calcio (n=37) son mujeres menopáusicas. En una publicación previa con los resultados preliminares de este estudio en el que se incluyeron 150 participantes, se halló que el consumo de suplementos de calcio era un factor protector independiente para presentar concentraciones de plomo superiores a 2 µg/dL (178). Sin embargo, al incluir el total de los participantes, debido al número tan escaso de empleados que consumían suplementos de calcio, no fue posible ajustar para esta variable en el modelo de regresión logística predictivo.

El hecho que un número tan escaso de participantes consumiese suplementos de calcio supone una limitación para observar el efecto protector del mismo, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto, sobre todo en los grupos vulnerables (mujeres embarazadas y menopáusicas).

Otros estudios, especialmente los realizados durante el embarazo y la lactancia han mostrado una disminución del plomo sanguíneo de la madre, el feto y el lactante debido probablemente a que el calcio produce disminución de la resorción ósea, inhibición de la movilización ósea del plomo, inhibición de la absorción intestinal de este metal y un aumento de la excreción de plomo desde la circulación (44;45;179;180).

En nuestro trabajo, al contrario de lo que sucede en la mayoría de los estudios (165;166;172;181;182), no se halló asociación con el consumo de bebidas alcohólicas ni con el hábito de fumar. Únicamente fumaban el 20,5% de los participantes, por lo que la no asociación podría deberse al escaso número de fumadores, ya que dentro del grupo de los hombres fumadores se observa una mediana de la concentración de plomo en sangre ligeramente superior no siendo esta diferencia estadísticamente significativa y en el grupo de mujeres no menopáusicas fumadoras sucede lo mismo. Sin embargo el 78,1% refería consumir bebidas alcohólicas, por lo que la no existencia de asociación podría explicarse por la disminución de la concentración de plomo ambiental y en consecuencia en las hojas de tabaco, uvas, cebada, trigo, lúpulo y demás ingredientes de las bebidas alcohólicas. La capacidad de las plantas terrestres para absorber y acumular metales pesados varía enormemente entre las especies, pero la absorción del plomo se produce principalmente a través del aire y en menor porcentaje por el suelo. Por ello, se ha observado en varios estudios, una buena correlación entre la concentración de plomo en la atmósfera y en las hojas de varias especies, disminuyendo también a medida que se aplicaban reducciones en el contenido de plomo de la gasolina (183).

La toxicidad del plomo es conocida desde la antigüedad, sin embargo no es hasta los años 70, que en Europa el Consejo de las Comunidades Europeas, considerando que las diversas utilidades del plomo originaban la contaminación por plomo de numerosas áreas del entorno haciendo difícil la determinación de la exposición global de un individuo a este contaminante, adoptan el 29 de marzo de 1977, la Directiva 77/312/CEE del Consejo, sobre la vigilancia biológica de la población contra el peligro del saturnismo, mediante la que se insta a que los Estados miembros tomen las medidas necesarias para

aplicar un procedimiento común de vigilancia biológica con el objeto de evaluar la exposición de la población al peligro de la intoxicación por plomo fuera de los lugares de trabajo. A raíz de esta directiva, muchos países en Europa inician programas de biomonitorización de la población general. Además, a principios de los años 90, se inicia el proyecto EURO-TERVIHT (Trace Elements Reference Values in Human Tissues) con el fin de evaluar, comprobar y sugerir procedimientos estandarizados para el establecimiento de valores de referencia de elementos traza esenciales y tóxicos, entre ellos el plomo, en los fluidos y tejidos humanos de la población de los diferentes países de la comunidad europea.

En la tabla 37, se compara la concentración de plomo en sangre en adultos y los factores asociados en nuestro estudio con los hallados en otros estudios internacionales realizados tanto en Europa a raíz de las directivas europeas como en otros países dentro de sus programas nacionales de biovigilancia.

En nuestro estudio hemos hallado un aumento de la concentración de plomo en sangre con la edad. Prácticamente en todos los estudios contenidos en la tabla se halla esta asociación excepto en uno (184). En el estudio danés, los participantes tenían una media de 59 años (40-70). El hecho de que no participasen en el estudio individuos más jóvenes, probablemente impide la posibilidad de observar la tendencia de la concentración de plomo a aumentar con la edad.

Por otra parte, se observa una concentración de plomo superior en los hombres que en las mujeres en todos los estudios, excepto en el realizado por Apostoli et al (170) y los realizados por Schuhmacher (159) y Solé (161) en Barcelona en los años 90. Generalmente esta asociación, se debe a que los hombres tienen un hematocrito más alto. En nuestro estudio tampoco hemos hallado esta diferencia en función del sexo, a pesar de que en los hombres se halla una media de hematocrito de un 46% y en las mujeres de un 41%. El hecho de no observar esta diferencia puede explicarse por el escaso número de hombres participantes en nuestro estudio (16,2%) que a pesar de ser un porcentaje representativo de la población laboral de procedencia (25,8%



hombres y 74,2 % de mujeres, edad media: 47 años), no deja de ser un número muy reducido. Otra explicación puede ser que la edad media es elevada, de 47 años, superior en las mujeres (48 años) que en los hombres (45 años), y el 45% de las mujeres son menopáusicas, un subgrupo en el que como ya se ha comentado anteriormente, la pérdida de masa ósea provoca la movilización de los depósitos de plomo en hueso aumentando la concentración de plomo en sangre e igualando las cifras de hombres y mujeres.

Como se observa en la tabla, el tabaco también se ha asociado con concentraciones de plomo elevadas en la mayoría de los estudios (165;166;168;170;172;181;182;185-187), sin embargo en nuestro estudio no se ha hallado esta asociación debido probablemente a que únicamente fumaban el 20,5% de los participantes, cifra que aunque representativa de la población fumadora en España (24,2%), constituía un número muy escaso dentro de nuestro trabajo, por lo que sería interesante realizar en el futuro un estudio diseñado para estudiar esta fuente de exposición.

En cuanto al consumo de alcohol, también se ha hallado asociación con un aumento en la concentración de plomo en sangre en la mayoría de los estudios en los que se ha recogido información sobre su consumo, excepto en el de Ji-Young Son en Corea (182) y el nuestro. Son los estudios más recientes de la tabla, se han realizado ambos en el 2008, por lo que la no existencia de asociación podría explicarse por la disminución de la concentración de plomo ambiental.

En la Encuesta Ambiental Alemana (165) y en el estudio realizado por Huel et al en Francia (181) se recogió información sobre el tipo de agua que bebían y el beber agua procedente de tuberías de plomo se asoció en ambos estudios con concentraciones elevadas de plomo. En nuestro trabajo, se ha hallado una mediana ligeramente superior en los que tienen tuberías de plomo, además de que dos sujetos que vivían en viviendas de más de 90 años con tuberías de plomo dentro de casa y en la red general tenían concentraciones elevadas de plomo. Sin embargo debido al elevado porcentaje de participantes que desconocía la naturaleza de sus tuberías, no se ha podido investigar correctamente esta asociación.

En nuestro estudio no hemos hallado un aumento de la concentración de plomo en sangre en función del tráfico en el lugar de residencia. En la tabla 37 se observa que tampoco se halló esta asociación en el estudio de M.A. White y E. Sabioni en Reino Unido (167), ni en el de Apostoli et al en Italia (170), ni en los realizados en España por Schuhmacher (160) o por Solé (161). Sin embargo, en este último no se observaron diferencias en cuanto a la media, pero sí en cuanto al porcentaje de participantes con concentraciones de plomo superiores a 10 µg/dL, que era mayor en las zonas de mayor tráfico.

Por otro lado, en el estudio realizado por P. Apostoli et al (170) se recogió información sobre la práctica de ejercicio y hallaron el mismo resultado que en nuestro estudio, que la práctica de deporte al aire libre aumentaba la concentración de plomo en sangre.

En los estudios NHANES (171;188) se halla un incremento en la concentración de plomo a medida que disminuye el nivel de estudios y el nivel de ingresos. En el estudio de biomonitorización de la República de Corea también se recogieron estos datos, y se obtuvo también una asociación con el nivel de estudios, no observándose con el nivel de ingresos. En nuestro estudio no se han hallado diferencias en función del nivel de estudios ni en cuanto a la ocupación actual, sin embargo, el hecho de que la muestra de este estudio sea una población laboral hospitalaria, puede constituir una limitación a la observación de estas diferencias.

**TABLA 37. Concentración de plomo en sangre (µg/dL) en población adulta. Estudios nacionales e Internacionales.**

## EUROPA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)*/MG**/ Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>ALEMANIA</b>								
Bernigau et al/ Environmental German Survey. Vol. IVb:Lead	Nacional (GerEs I) <i>Población general</i>	1985-1986	Transversal	2731	25-69	ETAAS	6,2 µg/dL**	No especificado
B. Seifert et al/ J Expo Anal Environ Epidemiol 2000;10 (6): 552-565	Nacional (GerEs II) <i>Población general</i>	1990-1992	Transversal	4021	25-69	ETAAS	5,24µg/dL* 4,53 µg/dL**(IC95%:4,45-4,60) 4,50 µg/dL***	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Edad (p&lt;0,05)</b> <b>Beber agua de tuberías de plomo (p&lt;0,05)</b> <b>Nº de cigarrillos (p&lt;0,05)</b> <b>Consumo de cerveza (p&lt;0,05)</b> <b>Consumo de vino (p&lt;0,05)</b>
K. Becker et al./Int. J. Hyg. Environ. Health 2002;205:297-308	Nacional (GerEs III) <i>Población general</i>	1997-1999	Transversal	4646 Hombres: 2342 Mujeres: 2303	18-69	ETAAS	3,07 µg/dL** 3.10 µg/dL***	No especificado
<b>REPUBLICA CHECA</b>								
M. Cerná et al. / Sci Total Environ 1997 ;204:263-270C	Nacional (HBM) <i>Donantes de sangre</i>	1995	Transversal	668 Hombres:515 Mujeres:153	20-45	ETAAS	4,78 µg/dL*** Hombres:5,15 µg/dL*** Mujeres: 4,00 µg/dL***	<b>Sexo (p&lt;0,01)</b> <b>Edad (p&lt;0,01)</b> <b>Tabaco en mujeres (p&lt;0,05)</b>
A. Batárióvá et al. / Int. J. Hyg. Environ.-Health 2006;209:359-366	Nacional (HBM) <i>Donantes de sangre</i>	2001-2003	Transversal	1188 Hombres:863 Mujeres: 325	18-58	ETAAS	3,3 (2,4-4,4) µg/dL*** Hombres:3,7 (2,7-3,7) µg/dL*** Mujeres:2,5 (1,9-2,6) µg/dL***	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Edad (p&lt;0,05)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,05)</b>

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>POLONIA</b>								
M. Jakubowski et al / Int Arch Occup Environ Health 1996;68(3):193-198	Nacional <i>Población general</i>	1992-1994	Transversal	567 Hombres:347 Mujeres:220	≥18	ETAAS (2) Corrección Deuterio y Zeeman	Hombres:6,1 (1,60) µg/dL** Mujeres:3,62 (1,56) µg/dL**	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,05)</b>
<b>DINAMARCA</b>								
J. Kristiansen et al / Sci Total Environ 1997 ;204:147-160	Nacional EURO-TERVIHT <i>Cohorte MONICA-10</i>	1993	Transversal	180 Hombres:90 Mujeres:99	40-70	ETAAS Corrección Zeeman	Hombres: 5,6 (2,42) µg/dL* Mujeres:4,2 (1,86) µg/dL*	<b>Sexo (P&lt;0,001)</b> <b>Alcohol (p=0,042)</b> Edad (p>0,05)
<b>SUECIA</b>								
M. Wennberg et al. / Environ Res 2006 ;100:330–338	NACIONAL (Cohorte MONICA-Muestreo Aleatorio) Población General	1990-1999	Transversal	600	25-74	ICP-MS	<b>1990</b> Mujeres:5,4µg/dL (n=99) *** Hombres: 8,6 µg/dL (n=100)*** <b>1994</b> Mujeres:4,6 µg/dL (n=100)*** Hombres: 6,2 µg/dL (n=100)*** <b>1999</b> Mujeres: 3,3 µg/dL (n=100)*** Hombres: 4,9 µg/dL (n=100)***	<b>Sexo (p&lt;0,001)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,001)</b> <b>Nº de cigarrillos (p&lt;0,001)</b> <b>Alcohol (p&lt;0,001)</b> <b>Consumo de pescado (p&lt;0,001)</b>
<b>REINO UNIDO</b>								
L.Bost, P.primates et al /J Hum Hypertens 1999 ;13(2) 13(2) :123-128	Nacional <i>Población general</i>	1995	Transversal	5326	≥16	AAS de Llama	Hombres: 3,7 µg/dL** Mujeres: 2,6 µg/dL**	No especificado
M.A. White, E. Sabbioni / Sci Total Environ 1998;216:253-270	Nacional EURO-TERVIHT <i>Población general</i>	1998+	Transversal	214	16-70	ETAAS Zeeman	3,94µg/dL**	<b>Edad (p&lt;0,001)</b> Lugar de residencia (p>0,05) Tabaco (p>0,05)

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)*/MG**/ Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>BELGICA</b>								
G.Ducoffre, F.Claeys et al. / Environ Res 1990 ;51:25-34	Nacional <i>Donantes de sangre</i>	1978-1988	Transversal	5837	≥18	ETAAS	1978 17,0 µg/dL** 1988 7,8 µg/dL**	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,05)</b> <b>Edad (p&lt;0,05)</b>
J.A. Staessen/ JAMA. 1996;275:1563- 1570	Nacional <i>Población general. Muestreo aleatorio (78%)</i>	1985-1995	Cohorte prospectiva	728	20-82	ETAAS	1985-1989 Hombres: 11,4 µg/dL** Mujeres:6,6 µg/dL** 1991-1995 Hombres:7,7 µg/dL** Mujeres:4,8	<b>No especificado</b>
<b>ITALIA</b>								
Bono et al / Environ Res 1995; 70:30-34	Local (Turín) <i>Donantes de sangre</i>	1985/1986 1993/1994	Transversal	<u>1985/1986</u> Hombres:137 Mujeres:101 <u>1993/1994</u> Hombres:111 Mujeres: 109	≥18	ETAAS (Corrección de fondo: Deuterio)	<u>1985/1986</u> Hombres:17,7(6,0) µg/dL* Mujeres:12,1(4,9) µg/dL* <u>1993/1994</u> Hombres:6,7(2,5) µg/dL* Mujeres:6,1(2,3) µg/dL*	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Edad (p&lt;0,05)</b> <b>Alcohol (p&lt;0,05) en hombres</b>
G. Morisi, M.Patriarca (1989)/ Ann Ist Super Sanita 1989;25(3):423- 35.	Nacional	1989+	Transversal	6667 Hombres:2861 Mujeres:3806	≥14	ETAAS	Hombres: 15,3 µg/dL*** Mujeres: 10 µg/dL***	<b>Edad (p&lt;0,05)</b> <b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Alcohol (p&lt;0,05)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,05)</b>
P. Apostoli et al / Sci Total Environ 2002 ; 287:1-11	Nacional <i>Población general</i>	2000	Transversal	1164 Hombres:650 Mujeres:514	18-64	ETAAS (corrección Zeeman)	3,81 (8,5) µg/dL* Hombres: 3,88 (8,9) µg/dL* Mujeres: 3,73 (9,9) µg/dL*	<b>Edad (p&lt;0,001)</b> <b>BMI (p&lt;0,001)</b> <b>Tabaco(p&lt;0,001)</b> <b>Alcohol (p&lt;0,001)</b> <b>Ejercicio al aire libre (p&lt;0,001)</b> Lugar de residencia (p>0,05) Sexo (p>0,05)

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>FRANCIA</b>								
G.Huel et al / Rev Epidemiol Sante Publique 2002 ;50:287-295	Nacional <i>Población general.</i>	1979-1995	Transversal	1777	18-65	1979-1982 ETAAS sin Zeeman 1995 ETAAS con Zeeman	Hombres 1979: 15,2 (7,8) µg/dL* 1982:15,8 (6,6) µg/dL* 1995:8,3 (4,5) µg/dL* Mujeres 1979:12,1(5,9) µg/dL* 1982:11,6 (5,0) µg/dL* 1995:6,3 (3,7) µg/dL*	<b>Sexo Tabaco, Edad, Alcohol, Antigüedad de la vivienda y consumo de agua del grifo (P&lt;0,05)</b>
<b>ESPAÑA</b>								
M.Torra et al / Med Clin 1997;108:601-603	Local (Barcelona) <i>Donantes de sangre</i>	1984-1995	Transversal	<b>1984</b> Hombres:112 Mujeres:103 <b>1994</b> Hombres:228 Mujeres:240 <b>1995</b> Hombres:104 Mujeres: 143	<b>1984</b> 20-60 <b>1994</b> 19-63 <b>1995</b> 18-65	ETAAS	<b>1984</b> 18,63 (6,62) µg/dL* <b>1994</b> 8,81 (4,48) µg/dL* <b>1995</b> 7,83 (4,16) µg/dL*	No especificado
Schumacher et al / Int J Environ Health Res 3 1993; 2; 99-103	Local (Barcelona) Población general	1993+	Transversal	529 Hombres:339 Mujeres:190	16-65	ETAAS (sin corrección Zeeman)	Hombres: 10,7 µg/dL** Mujeres: 7,9 µg/dL**	No especificado
Schumacher et al / Sci Total Environ 1996 ; 184 :203-209	Local (Tarragona) Población general	1990-1995	Transversal	<b>1990</b> 195 <b>1995</b> 250	16-65	ETAAS (sin corrección Zeeman)	<b>1990</b> Hombres: 12,2 (1,8) µg/dL** Mujeres: 11,7 (1,7) µg/dL** <b>1995</b> Hombres: 6,6 (1,8) µg/dL** Mujeres: 6,0 (1,7) µg/dL**	Edad (p>0,05) Sexo (p>0,05) Lugar de residencia (p>0,05)

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)*MG**/ Mediana (RIC)***	Factores asociados
------------	---------	-----	-----------------	---	------	-------------------	---	--------------------

## ESPAÑA (CONTINUACIÓN)

E. Solé et al./ Sci Total Environ 1998 ;224 :19-27	Local (Barcelona) <i>Controles de Medicina Preventiva</i>	1993	Transversal	254 Hombres:129 Mujeres:125	15-62	ETAAS (sin corrección Zeeman)	4,55 (0,23) µg/dL*	<b>Edad (p&lt;0,001)</b> Sexo(p>0,05) Lugar de residencia (p>0,05)
JL López-Colón Determinación de mercurio como contaminante laboral. Tesis (2003)	Local (Madrid)	2003+	Transversal	186 Hombres:113 Mujeres:73	15-84	ETAAS (con corrección Zeeman)	4,7 (3,15) µg/dL*	Edad (P>0,05) Tabaco (P>0,05) IMC (P>0,05)
González-Revaldería J Quim Clin 2000;19(1):10-3	Local (Madrid)	1998-1999	Transversal	147	≥18	ETAAS (con corrección Zeeman)	3,1 µg/dL***	No especificado
Presente estudio	Local (Madrid) Población laboral no expuesta	2008	Transversal	395 Hombres: 64 Mujeres:331	20-70	ETAAS (con corrección Zeeman)	1,7 (1,00-2,8) µg/dL***	<b>Edad (p=0,005)</b> <b>Menopausia (p&lt;0,001)</b> <b>Afición pintura (p=0,013)</b> <b>Guardar alimentos en recipientes barro (p=0,013)</b> <b>Antigüedad vivienda (p=0,003)</b>

## CANADA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)*MG**/ Mediana (RIC)***	Factores asociados
------------	---------	-----	-----------------	---	------	-------------------	---	--------------------

Suzy L. Wong and Ellen J. D. Lye. Health Rep 2009;19(4):31-36	Nacional <i>Población general</i>	2007-2009	Transversal	2678	6_79	ICP-MS DRC	Adultos: 1,5 (1,32-1,72) µg/dL**	No especificado
--	--------------------------------------	-----------	-------------	------	------	------------	-------------------------------------	-----------------

## EEUU

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
W cKelvey et al / Environ Health Perspect 2007;115:1435–1441	Local (New York) Población general (NYC HANES)	2004	Transversal	1811	≥20	ICP-DRC-MS	1.79 (IC 95% 1.73–1.86) µg/dL**	Edad, nivel de ingresos, educación y lugar de residencia (p<0,04)
J.L. Pirkle et al // JAMA 1994;272:284-291	Nacional (NHANES) Población general	<b>NHANES II</b> 1976-1980 <b>NHANES III</b> (1ª fase) 1988-1991	Transversal	<b>1976-1980:</b> 5537 <b>1988-1991:</b> 6922	20-74	ETAAS	<b>1976-1980</b> 13,1 (IC95%:12,7-13,7) µg/dL** 13,0 (10,0-17,0) µg/dL*** <b>1988-1991</b> 3,0 (IC 95%:2,8-3,2) µg/dL** 3,2 (2,0-5,0) µg/dL***	Sexo, raza , nivel de ingresos(p<0,05)
P. Muntner et al //,Arch Intern Med. 2005;165:2155-2161	Nacional (NHANES) Población general	1999-2002	Transversal	9961	≥18	ETAAS	1,64 (IC 95%:1,59-1,68) µg/dL**	Sexo, raza (p<0,05)

## ASIA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
Z.W.Zhang, C.S.Moon / Int Arch Occup Environ Health 2000; 73(2):91-97	Nacional Población general	1977-1997	Transversal	987 mujeres	Adultas	ETAAS	<b>1977-1981</b> 3,17 (0,16) µg/dL** <b>1991-1997</b> 2,02 (0,19) µg/dL**	No especificado

## JAPON



Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	TÉCNICA ANALÍTICA	PLOMO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
------------	---------	-----	-----------------	---	------	-------------------	--	--------------------

## COREA

Ji-Yougn Son et al / Environmental Research 2009;109:738-744	Nacional <i>Población general</i>	2007-2008	Transversal	2369 Hombres:797 Mujeres:1531	≥18	ETAAS	1,72 (1,68-1,76) µg/dL** 1,81 µg/dL***	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Nivel de estudios (p&lt;0,05)</b> <b>Tabaco (p&lt;0,05)</b> Ingresos (p>0,05) Alcohol (p>0,05)
---	--	-----------	-------------	-------------------------------------	-----	-------	---	---

MA: Media aritmética; DE: Desviación estándar; MG: Media geométrica; RIC: Rango intercuartílico; ICP-MS: Plasma de acoplamiento inductivo-espectrómetro de masas; DRC: celda de reacción dinámica; ETAAS: Espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica; +: Año de publicación.

Como ya se ha comentado la reducción del plomo en la gasolina ha supuesto una disminución paralela en la concentración de plomo en sangre. La retirada del plomo de la gasolina no se ha producido al mismo tiempo en todo el mundo, incluso todavía existen países en los que únicamente se vende gasolina con plomo como en Yemen y Corea del Norte, y son numerosos países en los que existen los dos tipos de gasolina en el mercado. A continuación se muestra un resumen de las medidas reguladoras que se tomaron para reducir la exposición al plomo en los diferentes países en los que la gasolina con plomo está totalmente eliminada del mercado, y cómo afectó a la concentración de plomo en sangre en la población, permitiéndonos entender mejor las diferencias observadas antes citadas en relación con nuestro estudio.

En EEUU, en los años 70 comienzan a tomarse medidas legales para reducir la exposición de la población general al plomo. Estas directivas iban dirigidas principalmente a disminuir de forma gradual el contenido de plomo en la gasolina, en las pinturas y en eliminar el plomo de la soldadura de las latas.

De todas estas medidas, la que más colaboró en la disminución de la concentración de plomo en sangre de la población general fue la reducción del contenido de plomo en la gasolina. En el artículo publicado por James L. Pirkle et al (188), se muestra la disminución de la concentración de plomo en sangre a nivel nacional, paralela a la reducción del plomo en la gasolina, entre el estudio NHANES II que abarca los años 1976-1980 y la primera fase del estudio NHANES III (1988-1991). Incluso dentro del estudio NHANES II, se observa una disminución de la concentración de plomo del principio al final de este período. . En el estudio NHANES II, participaron 9832 sujetos (5537 adultos entre 20-74 años) y en la primera fase del estudio NHANES III, 12119 (6922 adultos entre 20-74 años). La media geométrica de la concentración de plomo en sangre en adultos en el NHANES II fue de 13,1 µg/dL, observándose concentraciones más elevadas en los hombres (15,0 µg/dL), que en las mujeres (11,1 µg/dL). En el segundo período (1988-1991) la concentración de plomo en sangre descendió un 77% hallándose una media geométrica en los adultos de 3,0 µg/dL. En los hombres fue de 3,7 µg/dL y en las mujeres de 2,1 µg/dL. Este descenso coincide con una disminución de un 99,8% en la cantidad

de plomo utilizado en la gasolina desde 1976 (205.810 toneladas) a 1990 (520 toneladas). Además se observó que el porcentaje de participantes entre 20-74 años con concentraciones superiores a 10 µg/dL descendió del 79,4% en el primer período al 4,4% en el segundo. Los factores sociodemográficos que más influían sobre la concentración de plomo en sangre eran el sexo, la edad, la raza y el nivel de ingresos, sin embargo, en todos los grupos el porcentaje de descenso en la concentración de plomo fue similar.

Posteriormente a la prohibición total de la venta de gasolina con plomo para automóviles (Enero 1996) en el estudio NHANES 1999-2002, en el que participaron 9961 sujetos adultos, se observa una disminución de la media geométrica de la concentración de plomo en sangre a 1,64 µg/dL, aunque continúa siendo superior en los hombres (2,08 µg/dL) que en las mujeres (1,31 µg/dL.). Además, ya únicamente el 0,7% de los participantes tenían concentraciones de plomo en sangre superiores a 10 µg/dL (187).

En el año 2004, la ciudad de Nueva York realizó el primer estudio local utilizando el mismo diseño que el NHANES. Se llamó el NYC HANES (New York City Health and Nutrition Examination Survey). Este estudio transversal de base poblacional es representativo de la población adulta ( $\geq 20$  años ) de 5 distritos de New York. Se realizó entre Junio y Diciembre de 2004. Participaron 1811 sujetos. La media geométrica de la concentración de plomo en sangre fue de 1,79 µg/dL, muy similar a la obtenida en el NHANES 1999-2002 y se obtuvo un valor mínimo de 0,33 µg/dL y un valor máximo de 37,5 µg/dL. Únicamente 8 personas tenían concentraciones superiores a 10 µg/dL (0,5%). La media geométrica de la concentración de plomo en sangre aumentaba con la edad y disminuía a medida que aumentaba el nivel de ingresos, de educación y dependiendo del lugar de residencia ( $p < 0,04$ ) (171).

En Japón, las políticas dirigidas a reducir el contenido de plomo de la gasolina se iniciaron en 1973, eliminándose completamente a principios de los años 80, una década antes que en EEUU. Con el fin de averiguar la exposición de las mujeres de la población general al plomo, Z.-W. Zhang et al, determinaron la

concentración de plomo en sangre de 588 mujeres en 27 lugares de Japón entre 1991 y 1997. Los resultados hallados los compararon con un estudio anterior realizado en las mismas ciudades entre 1977 y 1981 y en el que participaron 339 mujeres. En el primer estudio se halló una media geométrica de la concentración de plomo en sangre de 3,17  $\mu\text{g/dL}$  y en segundo había disminuido a 2,02  $\mu\text{g/dL}$ , siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (189). De nuevo se observa que cuantos más años pasan desde la eliminación de la gasolina con plomo, la concentración de plomo en sangre también disminuye.

También en Asia, en la República de Corea, Ji-Young Son et al han publicado recientemente su estudio de biomonitorización de la población general (Second Korean National Human Exposure and Bio-monitoring Examination). Se ha llevado a cabo entre Agosto de 2007 y Abril de 2008 y han participado 2369 sujetos, 797 hombres y 1531 mujeres. Se halló una media geométrica de plomo de 1,72  $\mu\text{g/dL}$  siendo superior en los hombres (2,32  $\mu\text{g/dL}$ ) que en las mujeres (1,47  $\mu\text{g/dL}$ ). La retirada total del plomo de la gasolina se produjo en 1994, por lo que los hallazgos son consistentes con los hallados en Japón y EEUU. Tras ajustar por otras variables, el sexo, el nivel de estudios y el hábito de fumar influían significativamente en la concentración de plomo en sangre (182). Esta asociación coincide con la hallada por Liou et al que a mediados de los años 90 determinó la concentración de plomo en sangre de 8828 adultos taiwaneses (190). Sin embargo, la media aritmética de la concentración de plomo en sangre era muy superior, 7,70  $\mu\text{g/dL}$ , ya que el estudio se realizó en un momento de transición en el que ya se había introducido la gasolina con plomo pero su eliminación total se produjo mucho después, en Febrero del año 2000 (191).

En Europa, el plomo añadido a la gasolina (en concentraciones de 0,6 g/L) también supuso la principal fuente de contaminación ambiental por plomo. A finales de los años 70 se inician las regulaciones del contenido de plomo en la gasolina. En la directiva 78/611/CEE se fijó un contenido máximo de plomo de 0,4 g/L en la gasolina a partir del año 1981 y no se introduce la gasolina sin plomo hasta 1989, según la directiva 85/210/CEE, al mismo tiempo que se

insta a los miembros a disminuir el contenido de plomo de la gasolina a 0,15 g/L. Alemania fue por delante de las restricciones de la Unión Europea (183) lo que se refleja en la Encuesta Ambiental Alemana (the German Environmental Survey (GerES)).

La Encuesta Ambiental Alemana forma parte de un programa de biovigilancia para determinar la exposición de la población general a contaminantes ambientales. La muestra poblacional procede del German National Health Survey y es representativa de la población. Este estudio se lleva a cabo a intervalos de aproximadamente 5 años.

El primer estudio ambiental, el GerES I, se llevó a cabo entre 1985 y 1986. Participaron 2700 personas entre 25 y 69 años. En 1990/1991 se realizó el segundo (GerES IIa). La unificación de Alemania, permitió ampliar este estudio a la anterior República Democrática Alemana en 1991/1992 (GerES IIb). Participaron 2524 sujetos de la Alemania del Oeste y 1763 sujetos de la Alemania del Este, 4021 en total, también entre 25 y 69 años. El GerES III se realizó en 1997/1999 e incluyó a 4646 personas entre 18 y 69 años. En todos los períodos se administraron cuestionarios que incluían características demográficas y de hábitos de vida.

En Alemania la media geométrica de la concentración de plomo en sangre disminuyó de 6,2  $\mu\text{g/dL}$  a 4,53  $\mu\text{g/dL}$  entre 1985/1986 y 1990/1992 (192). En esas fechas, estas cifras eran inferiores a la del resto de países de la Unión Europea como se verá más adelante ya que hacía ya muchos años que se habían introducido las primeras restricciones en el contenido de plomo de la gasolina. En 1972 se prohibió la producción e importación de gasolina con un contenido de plomo superior a 0,4 g/L y en 1976 se estableció un límite de 0,15 g/L en el contenido de plomo de la gasolina. Además, la gasolina sin plomo (0,013 g Pb/L) se introdujo en Alemania en Octubre de 1984. En 1995 la gasolina sin plomo había conquistado más del 80% del mercado en Alemania (183) por lo que en el estudio GerEs III realizado entre 1997/1999, la concentración de plomo en sangre había descendido a 3,1 $\mu\text{g/dL}$  (193).

En el GerES II se ajustó un modelo de regresión logística predictivo y se identificaron 6 factores relacionados de manera independiente con la aparición de concentraciones de plomo en sangre: sexo, edad, beber agua de tuberías de plomo, nº de cigarrillos, consumo de cerveza y consumo de vino. Las concentraciones de plomo en sangre eran más elevadas en los hombres, en los sujetos que bebían agua procedente de tuberías de plomo, y aumentaban con la edad, el número de cigarrillos, y el consumo de cerveza y de vino.

El caso contrario sería el de Francia, que no comenzó a reducir el contenido de plomo de la gasolina ni introdujo la gasolina sin plomo, hasta que se vio obligada por la directiva de la Unión Europea en 1989. La industria temía pérdidas sobre todo en la venta de vehículos pequeños, ya que la introducción de la gasolina sin plomo les obligaba a cambiar los catalizadores. Este hecho queda reflejado en el estudio publicado por Huel et al que se encuentra dentro del marco de la Directiva Europea 77/312/CEE. En él se comparan los resultados obtenidos en las campañas de 1979, 1982 y 1995. En los tres estudios, los participantes fueron voluntarios reclutados en las mutuas o sociedades de prevención. Todos pertenecían a zonas centro de áreas urbanas de poblaciones de más de 500.000 habitantes. Participaron 631 sujetos de París, 636 de Lyon y 510 de Marsella. Se les administró un cuestionario que recogía características sociodemográficas y de exposición al plomo (181).

En 1979, la media aritmética de plomo en los hombres fue de 15,2 µg/dL (DE=7,8) y en las mujeres de 12,1 µg/dL (DE=5,9), en 1982 fue de 15,8 µg/dL (DE=6,6) en los hombres y de 11,6 µg/dL (DE=5,0) en las mujeres y en 1995 de 8,3 µg/dL (DE=4,5) en los hombres y en las mujeres de 6,3 µg/dL (DE=3,7). En 1995, en Francia, la cuota de mercado de la gasolina sin plomo era únicamente del 30% (183). Los factores que tenían influencia sobre la concentración de plomo en sangre eran, a pesar de las diferencias en las concentraciones de plomo, los mismos que en el estudio Alemán: el sexo, la edad, el consumo de alcohol, el hábito de fumar, la antigüedad de la vivienda y el consumo de agua del grifo.

Reino Unido fue también uno de los países que introdujo la gasolina sin plomo antes de las recomendaciones europeas. Las ventas de gasolina sin plomo aumentaron de un 0,1% en 1986 a un 64,5% en 1995, lo que conllevó una reducción entre 3 y 5 veces en la concentración de plomo en sangre. En el estudio llevado a cabo por L. Bost et al. participaron 5326 sujetos (2563 hombres y 2763 mujeres) que correspondían a una subpoblación del Health Survey for England 1995, estudio transversal que incluía una muestra nacional representativa de la población inglesa adulta. La media geométrica de la concentración de plomo en sangre fue de 3,15 µg/dL (194).

M. A. White and E. Sabbioni también determinaron la concentración de plomo en la población general inglesa. Su estudio formaba parte del proyecto EUROTERT. Se reclutaron voluntarios de tres regiones de Reino Unido: Southern Scotland, North and West Yorkshire y de North Midlands. Se administró un cuestionario que incluía características sociodemográficas y de hábitos de vida (alcohol y tabaco). Se determinó la concentración de plomo en sangre en 214 sujetos y la mediana fue de 3,94 µg/dL. Se halló una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de plomo en sangre y la edad. La concentración de plomo en sangre era un 25% más elevada en los hombres que en las mujeres siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se halló una diferencia estadísticamente significativa en función del tráfico en el lugar de residencia ni con el tabaco (167).

Los dos estudios más importantes realizados en la República Checa se hallan dentro del proyecto Human Biological Monitoring (HBM) que se inicia en 1994 como parte del Proyecto Nacional de Medioambiente y Salud con el fin de determinar la exposición de la población general checa a los contaminantes ambientales. El primer periodo de este proyecto tuvo lugar entre los años 1996-1998 y el segundo entre los años 2001 y 2003. En el primer estudio, realizado por Černá et al, participaron 668 sujetos donantes de sangre, 515 hombres y 153 mujeres entre 20 y 45 años. Se les administró un cuestionario

que recogía características demográficas (sexo, edad, peso, altura, lugar de residencia y ocupación actual) y de hábitos de vida (tabaco). Se obtuvo una mediana de concentración de plomo en sangre de 4,78 µg/dL y se observaron diferencias significativas dependiendo de la edad, el sexo y el tabaco en las mujeres. Se hallaron concentraciones de plomo más elevadas en los hombres que en las mujeres, además de aumentar con la edad en ambos sexos (195). En el segundo periodo, participaron 1188 sujetos donantes de sangre. Las muestras se recogieron de Marzo a Junio durante los años 2001-2003. Se les administró el mismo cuestionario que en el período anterior. Se obtuvo una mediana de concentración de plomo en sangre de 3,3 µg/dL. Se halló que el sexo, la edad y el tabaco eran factores asociados. La concentración de plomo en sangre era más elevada en los hombres, en los fumadores y además incrementaba con la edad (166).

En Polonia, en el estudio realizado por Jakubowski et al en el período 1992-1994, se determinó la concentración de plomo en sangre en población general además de estudiarse los factores asociados, hallándose valores tan bajos como los de la Republica Checa. Participaron 567 adultos (347 hombres y 220 mujeres). A los sujetos se les administró un cuestionario que incluía datos demográficos, ocupación actual y características de la vivienda. La media geométrica de la concentración de plomo fue de 4,86 µg/dL, siendo significativamente superior en los hombres (6,1 µg/dL) que en las mujeres (3,62 µg/dL). También se observó una media significativamente superior en los fumadores que en los no fumadores (172).

En las mismas fechas, en Dinamarca, en 1993, el estudio llevado a cabo por Kristiansen et al para determinar la concentración de plomo en sangre en la población general también formaba parte del proyecto EURO-TERVIHT. El grupo de referencia de este estudio era un subgrupo de la cohorte danesa MONICA-10 (MONICA: monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases). Participaron 204 sujetos que cubrían los grupos de edad 40, 50, 60 y 70 años. La media aritmética de la concentración de plomo en sangre en los hombres fue de 5,6 µg/dL y en las mujeres de 4,2 µg/dL. Sin embargo, no se hallaron diferencias teniendo en cuenta los grupos de edad. El efecto del



alcohol sobre la concentración de plomo en sangre era significativo produciendo ligeros aumentos en la concentración de plomo en sangre. El tabaco no producía ningún efecto sobre la concentración de plomo en sangre (184).

En Suecia, en 2006, Wennberg et al, eligen aleatoriamente una subpoblación de 600 muestras del biobanco del proyecto WHO MONICA (5327 participantes) estratificando por edad, sexo y año de recogida de la muestra (1990, 1994 y 1999), con el objetivo de determinar la concentración en sangre de plomo, cadmio y mercurio (185). Participaron 300 hombres y 300 mujeres entre 25 y 74 años. A los participantes se les había autoadministrado un cuestionario que incluía características sociodemográficas y de hábitos de vida (alcohol, tabaco) y la frecuencia de consumo de pescado.

La mediana de la concentración de plomo en sangre fue en 1990 de 5,4 µg/dL en las mujeres y de 8,6 µg/dL en los hombres, en 1994 de 4,6 µg/dL en las mujeres y de 6,2 µg/dL en los hombres y en 1999 de 3,3 µg/dL en las mujeres y de 4,9 µg/dL en los hombres.

Los fumadores tenían concentraciones de plomo en sangre superiores a los no fumadores y se observó una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y el número de cigarrillos. También se observó una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y el consumo de alcohol.

En Bélgica las primeras medidas efectivas se toman en 1986, con la disminución del contenido de plomo de la gasolina a 0,15 g/L. Anteriormente, en 1979 se había reducido el contenido de plomo de 0,55 a 0,45 g/L, y en 1983 a 0,40, cifras todavía muy elevadas. Sin embargo, no introduce la gasolina sin plomo hasta que es obligada por la Directiva Europea de 1989 (168).

El estudio publicado por Ducoffre et al se encuentra dentro del marco de la Directiva Europea 77/312/CEE. En él se comparan los resultados obtenidos en las campañas de 1978 y 1988. Es un estudio transversal realizado a nivel nacional que incluyó a 5837 sujetos donantes de sangre. Se halló una media

geométrica de la concentración de plomo en sangre de 17,0 µg/dL en 1978 que descendió un 54%, a 7,8 µg/dL en 1988, descenso paralelo a la disminución de la concentración de plomo en la gasolina de 0,55 a 0,15 g/L (168). La concentración de plomo en sangre era superior en los hombres que en las mujeres siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al hábito de fumar, la concentración de plomo en sangre era más elevada en los hombres fumadores que en los no fumadores, no observándose esta diferencia en el grupo de mujeres. Además, también observaron una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y la edad.

En Bélgica también se publicó otro estudio en el que se determinó la concentración de plomo en sangre en una muestra representativa de la población general. La cohorte de este estudio publicado por Staessen et al, procede del proyecto CadmiBel (Cadmium in Belgium). Es un estudio de cohortes prospectivo. En el estudio participaron 728 sujetos (357 hombres y 371 mujeres) que se estudiaron por primera vez entre 1985 y 1989 y se reexaminaron entre 1991 y 1995. En el primer período (1985-1989) la media geométrica de la concentración de plomo en sangre fue de 9,0 µg/dL siendo superior en los hombres (11,4 µg/dL) que en las mujeres (6,6 µg/dL). En el seguimiento realizado entre 1991-1995, la media geométrica de la concentración de plomo en sangre fue de 6,25 µg/dL, también superior en los hombres (7,7 µg/dL) que en las mujeres (4,8 µg/dL) (196).

En Italia, de acuerdo con las regulaciones contenidas en el decreto presidencial DPR 496/82, ciertas regiones de Italia llevaron a cabo estudios de biovigilancia de la población en cuanto a la concentración de plomo en sangre. Un grupo del Instituto Superior de Sanidad coordinó la actividad de varios centros y organizó un programa de calidad para asegurar la calidad de los datos obtenidos. Participaron en el estudio 6667 adultos (2861 hombres y 3806 mujeres). Se halló una mediana de concentración de plomo en sangre de 15,3 µg/dL en los hombres y de 10,0 µg/dL en las mujeres. Se observó una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre y el consumo de

alcohol y el tabaco en ambos sexos y en todos los grupos de edad (excepto en la mujeres entre 18-25 años) (186).

En 1995, Bono et al, publicaron su estudio realizado entre 1985-1994 que tenía como objetivo evaluar la efectividad de la reducción de la concentración de plomo en la gasolina para disminuir la concentración de plomo en una población urbana seleccionada aleatoriamente de la ciudad de Turín. Las muestras de sangre se recogieron durante el invierno de 1985/1986 y del invierno de 1993/1994. Los participantes, 137 hombres y 101 mujeres en el primer período y 111 hombres y 109 mujeres en el segundo, eran donantes de sangre. La media aritmética de la concentración de plomo en sangre en la primera campaña fue de 17,7  $\mu\text{g/dL}$  en los hombres y de 12,1  $\mu\text{g/dL}$  en las mujeres. En el segundo período (1993-1994) la media aritmética había descendido a 6,7  $\mu\text{g/dL}$  en los hombres y 6,1  $\mu\text{g/dL}$  en las mujeres. Se observó una disminución del 62,4 % en la concentración de plomo en sangre de los hombres y una disminución del 49,55% en las mujeres correspondiente al descenso del contenido de plomo en la gasolina de 0,4 a 0,15 g/L. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de plomo en sangre en función del sexo, edad, y consumo de alcohol en hombres (169).

Posteriormente, en el año 2000, Apostoli et al, llevaron a cabo un estudio multicéntrico en 7 áreas diferentes de Italia. Este trabajo estaba organizado por la Sociedad Italiana de Valores de Referencia (SIVR) y tenía como objetivo establecer valores de referencia para la concentración de plomo en sangre en la población general (170). Para ello, participaron 1164 sujetos, 642 hombres y 522 mujeres con una edad media de 38,1 años (18-64). Los criterios de no inclusión fueron: donantes de sangre, enfermos con patología renal, exposición laboral al plomo, lugar de residencia a menos de 200 metros de una refinería o fundición. Las muestras se recogieron entre Mayo y Junio del año 2000. La media aritmética de la concentración de plomo en sangre fue de 3,81  $\mu\text{g/dL}$ , siendo de 3,88  $\mu\text{g/dL}$  en los hombres y de 3,73  $\mu\text{g/dL}$  en las mujeres. El análisis de regresión múltiple muestra que las variables que tienen una

influencia sobre la concentración de plomo en sangre son: la edad, el índice de masa corporal, la práctica de deporte al aire libre , el consumo de alcohol y el hábito de fumar ( $p=0,0017$ ). Se observó que el lugar de residencia no tenía influencia sobre los niveles de plomo en sangre.

En España en 1989 se introduce la gasolina sin plomo, definida como aquella con una concentración de plomo inferior a 0,013 g/L (25;26), sin embargo, aún persiste la venta de gasolina con una concentración de plomo de 0,4 g/L. A partir del 1 de Junio, el contenido máximo de las gasolinas sin plomo se rebaja a 0,005 g/L y el de la gasolina con plomo a 0,15 g/L(27), hasta su prohibición en Agosto 2001 (29). También en España, la reducción de la concentración de plomo en sangre fue paralela a la desaparición gradual del plomo en la gasolina y la disminución de la concentración de plomo ambiental (157;160).

La eliminación de esta gran fuente de exposición aceleró el progreso en la identificación de efectos adversos del plomo con concentraciones que se consideraban seguras, por lo que en los últimos años, se ha ido reduciendo progresivamente el umbral de plomo en sangre a partir del cual se describen efectos nocivos para la salud y no existe evidencia de que exista algún umbral seguro.

## 2. MERCURIO

En el presente estudio se ha obtenido una mediana de mercurio en sangre de 7,90 µg/L (RIC: 5,20-11,50). Se ha hallado una asociación positiva con la frecuencia de consumo de pescado, especialmente con el pescado blanco y el azul. La población estudiada consumía una media de 5,8 veces pescado a la semana que equivalía a una ingesta semanal de 650 gramos y el 39% refería consumir pescado a diario. El consumo anual de pescado per cápita en España de Julio 2007 a Junio 2008 fue de 36 kg (197). En la población estudiada la mediana del consumo anual per cápita sería algo inferior, de 31 kg.

Los participantes consumían principalmente pescado blanco (44%) seguido del pescado azul (34%), marisco (16%) y cefalópodos (6%). Se observa que el atún es el pescado más consumido por la población estudiada, seguido de la merluza, pescadilla, salmón, gambas, mejillones, sardinas, gallo, boquerones y calamar, siendo los resultados muy similares a los datos correspondientes a la comunidad de Madrid facilitados por la Subdirección General de Estructura de la Cadena Alimentaria del Ministerio de Medio Ambiente Rural y Marino.

En nuestro estudio, el consumo de pescado en conserva representa el 16,8% del consumo total de pescado, que se correspondería con un consumo anual de 5,2 kilos por persona. En el año 2006, cada español consumió 4,7 kilos de conservas de pescados y mariscos (198). Durante los últimos años el consumo de pescado en conserva ha experimentado un crecimiento notable, que podría explicar nuestro consumo más elevado. Víctor J. Martín, en su análisis del consumo de pescado en conserva durante el año 2006, destaca por su notable participación el consumo de atún en conserva, que supone el 52% del total demandado en este tipo de productos. Las sardinas (7%) y los mejillones (6%) también alcanzan unas cifras considerables (198). En nuestro estudio, los resultados son muy parecidos, ya que el 57 % del consumo de productos en conserva corresponde al atún seguido también de las sardinas (15%) y los mejillones (7%).

No se han observado diferencias entre la concentración de mercurio en sangre entre los hombres y las mujeres ni en cuanto a la frecuencia o tipo de pescado consumido. Sin embargo, sí se observa un aumento del consumo de pescado con la edad, lo que explicaría la tendencia al aumento paralelo de la concentración de mercurio en sangre.

También se han observado diferencias en función del estado civil ( $p=0,046$ ). Los casados tienen una concentración de mercurio en sangre superior ( $8,50 \mu\text{g/L}$ ) que los solteros ( $7,20 \mu\text{g/L}$ ), que puede explicarse porque éstos consumen más pescado que los solteros (709 gramos/semana vs 576 gramos/semana), correspondiéndose con una ingesta semanal 78,9 y 59,9 microgramos de mercurio a la semana.

La diferencia en la frecuencia de consumo de pescado también puede explicar las diferencias halladas en cuanto a la nacionalidad. Los españoles consumen una mediana de 660 gramos de pescado a la semana frente a los 387 gramos de los participantes de otras nacionalidades, cifras que se corresponden con una ingesta de mercurio semanales de 73,7 y 41,6 microgramos respectivamente.

El 71,2 % de la población estudiada tenían concentraciones de mercurio en sangre superiores a  $5,8 \mu\text{g/L}$ , límite establecido por la EPA. Incluso si consideramos que este nivel se refiere a metilmercurio, el 64%, seguiría con concentraciones por encima del límite recomendado. Debido a que el metilmercurio representa el 90% del mercurio total (199), la EPA considera que medir la concentración de este último resulta en una adecuada estimación del metilmercurio.

Para la JECFA la caracterización del riesgo se expresa como la ingesta semanal tolerable provisional (PTWI-Provisional Weekly Tolerable Intake) y desde junio de 2003, está establecida en  $1,6 \mu\text{g}$  de metilmercurio por kilo de peso corporal. Previamente, en el año 2000, el Consejo de Investigación Nacional (NRC) de EEUU, estableció una ingesta límite semanal (RfD-Dosis de

Referencia) de 0,7  $\mu\text{g MeHg/kg}$  peso corporal, que se corresponde con el límite de 5,8  $\mu\text{g/L}$  de la EPA.

En nuestra población se ha observado una mediana de 1,14 microgramos de metilmercurio por kilo de peso corporal que corresponde al 71,25% del PTWI de la JECFA y al 162,8% de la RfD del NRC. Existen factores de conversión que permiten estimar la ingesta diaria de mercurio a partir de la concentración de mercurio en sangre, aunque tienen sus limitaciones dependiendo de la forma de mercurio a la que se esté expuesto y de la variabilidad individual y poblacional. Sin embargo, se estima que una ingesta diaria de 0,1  $\mu\text{g/kg/día}$  resulta en una concentración de mercurio de 1  $\mu\text{g/g}$  en cabello y 4-5  $\mu\text{g/L}$  en sangre. El factor de conversión sería de 0,14 para calcular a partir de la ingesta semanal la concentración de mercurio en sangre o al revés (80). En nuestro estudio, a pesar de las limitaciones que supone la utilización de un cuestionario cuantitativo de frecuencia de consumo, se ha hallado el mismo factor de conversión que en los estudios NHANES cuya muestra es representativa de la población general.

El 30,2% de la población estudiada tenían ingestas de mercurio superiores al PTWI de la JECFA y el 79,1% superiores a la dosis de referencia RfD del NRC. Si se considera que la concentración de metilmercurio es el 90-95% del contenido de los peces, los porcentajes disminuyen a 25% y 73% respectivamente.

Además, se observa que la ingesta semanal de metilmercurio por kilogramo de peso del 81,8% de las mujeres y del 65% de los hombres era superior a la ingesta límite semanal del NRC, siendo la diferencia, estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ). Esta diferencia puede deberse a que la media de peso en los hombres era de 75,8 kg ( $DE=11,8$ ) superior a la de las mujeres que fue de 63,1 kg ( $10,5$ ).

En las mujeres en edad fértil el 79,3% exceden la RfD de 0,7 MeHg/kg peso/semana y el límite de 5,8 µg/L, específicamente establecido para este grupo de mujeres, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso en desarrollo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de mujeres con concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L al considerar dentro del grupo de mujeres en edad fértil tres subgrupos ( $\leq$  35 años, 35-45 años, > 45 años).

Parece ser que el metilmercurio aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Especialmente se observa un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio y de cardiopatía isquémica (77;119). El 32% de las mujeres menopáusicas tienen ingestas de mercurio superiores al PTWI de la JECFA y el 80,0% superiores a 0,7 µg MeHg/kg peso/semana a la vez que presentaban concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L. Estos resultados son de especial interés ya que las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en este grupo. Los resultados del estudio KIHD ((Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor) en el que se recogieron muestras de cabello como biomarcador de exposición al mercurio, muestran que por encima de 2 µg/g, (que se correspondería con 8 µg/L de mercurio en sangre al aplicar la fórmula: concentración de Hg en sangre=[Hg cabello]  $\times$  1000 / 250 ) (200), cada aumento de 1µg/g (4 µg/L), el riesgo de evento coronario agudo aumentaba un 11%, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentaba un 10%, el riesgo de muerte por enfermedad coronaria un 13% y el riesgo de muerte por cualquier causa un 5%. Además, se produce un aumento de grosor en la placa de ateroma de 8 µm (121;123) .

El hallazgo de un aumento de la concentración de mercurio en sangre a medida que aumentaba la frecuencia de consumo de pescado es consistente con los resultados de otros estudios. Hemos comparado la concentración de mercurio en sangre y los factores asociados hallados en nuestro trabajo con la de otros estudios tanto nacionales como internacionales en adultos, como se



muestra en la tabla 38. Dentro de España, los resultados en adultos son escasos. Sin embargo, en Madrid, recientemente se han publicado los resultados de un estudio piloto llevado a cabo por A. Castaño et al, entre Junio y Septiembre de 2007, que forma parte de un proyecto que tiene por objetivo determinar valores de referencia de varios biomarcadores de exposición a tóxicos en la población adulta española (proyecto Bioambient.es) (201). En este estudio han participado 267 voluntarios, 56 hombres y 211 mujeres, entre 21 y 69 años y se ha determinado la concentración de mercurio en cabello. La media geométrica ha sido de 2,23 µg/g. La concentración de mercurio en cabello se ha asociado con la edad y el consumo de pescado. Si se aplica la fórmula: concentración de Hg en sangre=[Hg cabello] × 1000 / 250 (NRC artículo Japón), la media geométrica de la concentración de mercurio en sangre sería de 8,92 µg/L, muy similar a nuestra mediana de 7,9 µg/L. También en Madrid, los resultados de JL López-Colón, muestran resultados similares (130). Se determinó la concentración de mercurio en sangre en 186 voluntarios sanos 113 hombres y 73 mujeres con una edad media de 45 años (15-84 años). Se halló una media aritmética de concentración de mercurio en sangre de 7,4 (5,87) µg/L y una mediana de 6,1 µg/L. Se encontró un valor máximo de 33,9 µg/L y un valor mínimo de 0,7 µg/L. Se observó también una correlación positiva estadísticamente significativa con el consumo de pescado ( $r = 0,438$ ;  $p < 0,001$ ).

En un estudio anterior que tuvo lugar entre 1992-1995, en Guipúzcoa, Sanzo et al, eligieron aleatoriamente una subpoblación (N=120) de la cohorte EPIC y midieron la concentración de mercurio en sangre al mismo tiempo que evaluaban la frecuencia y la ingesta de mercurio a través del consumo de pescado. La cohorte que constaba de 8417 voluntarios, entre 35 y 65 años, estaba formada principalmente por donantes de sangre (75%), complementada con otros grupos de población como funcionarios, empleados de grandes empresas y población general. Se halló una media de concentración de mercurio en sangre de 17,9 µg/L, con una concentración de 19,8 µg/L en hombres y 16,3 µg/L en mujeres. Se halló de nuevo un aumento de la

concentración de mercurio en sangre, a medida que aumentaba el consumo de pescado (136).

En otro estudio español, HERMES, realizado en Murcia por Ortega-García et al en 2008, no se determinó la concentración de mercurio en sangre, pero se estimó la ingesta de metilmercurio en niños, mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil. En las mujeres adultas se halló una ingesta de mercurio de 8,5 µg/día, cifra muy similar a la obtenida en nuestro estudio de 10,0 µg/día. El 10% de las mujeres embarazadas y el 15% de las mujeres en edad fértil tenían ingestas estimadas de metilmercurio superiores al PTWI de la JECFA (202). En Madrid el consumo de pescado per cápita es más elevado que en Murcia, lo que podría explicar que tanto la ingesta diaria como el porcentaje de consumo superior al PTWI sean mayores.

**TABLA 38. Concentración de mercurio en sangre o cabello en población adulta. Estudios nacionales e Internacionales.**

**EUROPA**

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG**/Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>ALEMANIA</b>									
B. Seifert et al/ J Expo Anal Environ Epidemiol 10, 552 (2000)	Nacional (GerEs I y II) <i>Población general</i>	1985-1986 1990-1992	Transversal	GerEs I: 2731 GerEs II: 4021	25-69	SANGRE	ICP-MS	GerEs I 0,46 µg/L** GerEs II 0,77 µg/L* 0,51 µg/L** (IC95% 0,49-0,52) 0,6 µg/L***	Consumo de pescado
K. Becker et al./Int. J. Hyg. Environ. Health 205, 297- 308 (2002)	Nacional (GerEs III) <i>Población general</i>	1997-1999	Transversal	4646 Hombres: 2342 Mujeres: 2303	18-69	SANGRE	ICP-MS	0,86 µg/L* 0,58 µg/L** (IC95% 0,57-0,60) 0,60 µg/L***	Consumo de pescado
<b>REPUBLICA CHECA</b>									
A. Batárviová et al. / Int. J. Hyg. Environ.-Health 209 (2006) 359–366	Nacional (HBM) <i>Donantes de sangre</i>	2001-2003	Transversal	1188 Hombres:863 Mujeres: 325	18-58	SANGRE	AMA254	0,89 (0,55-1,40) µg/L***	Sexo (p<0,05) Tabaco (p<0,05)
<b>POLONIA</b>									
W. Jedrychowski et al/ Int J Occup Med Environ Health 2007;20(1):31–37	Local <i>Mujeres embarazadas</i>	2007+	Transversal	313	18-35	SANGRE	CVAAS	0,83 (0,68) µg/L*	Consumo de pescado

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*MG**/Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>SUECIA</b>									
M. Wennberg et al. / Environ Res 2006; 100:330–338	NACIONAL (Cohorte MONICA-Muestreo Aleatorio) Población General	1990-1999	Transversal	600 Hombres:300 Mujeres:300	25-74	SANGRE	CVAAS	<b>1990</b> Mujeres:3,6 µg/L (n=99) *** Hombres: 3,8 µg/L (n=100)*** <b>1994</b> Mujeres:2,6 µg/L (n=100)*** Hombres: 2,8 µg/L (n=100)*** <b>1999</b> Mujeres: 2,2 µg/L (n=100)*** Hombres: 2,1 µg/L (n=100)***	<b>Edad (p&lt;0,001)</b> <b>Alcohol (p&lt;0,001)</b> <b>Consumo de pescado (p&lt;0,001)</b>
<b>REINO UNIDO</b>									
M.A. White, E. Sabbioni/ Sci Total Environ 1998;216:253-270	Nacional EURO-TERVIHT Población general	1998+	Transversal	99	16-70	SANGRE	ICP-MS	1,08 (0,1-5,4) µg/L**	<b>No especificado</b>
<b>ITALIA</b>									
S. Díez et al. / Environ Int 2008 ;34:162–167	Local (Nápoles)	2005-2006	Transversal	237 Hombres: 115 Mujeres: 122	35-45	CABELLO	ETAAS	0,63 µg/g (0,38)* 0,57 µg/g***	<b>Sexo (p&lt;0,05)</b> <b>Consumo de pescado (p&lt;0,05)</b> <b>Edad</b>
<b>GRECIA</b>									
D. Gibičar et al. / Sci Total Environ 2006; 367:586–595	Local (Aegan Islands) Mujeres	2006+	Transversal	246	17-46	CABELLO	CVAAS	1,36 µg/g (0.046-17.5)**	<b>Consumo de pescado</b>

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG**/Mediana (RIC)***	Factores asociados
<b>FRANCIA</b>									
V. Sirot et al. / Environ Res 2008; 107: 30–38	Local (Costa Francesa) CALIPSO STUDY	2004	Transversal	385	≥18	SANGRE	GS-ICPMS	3,74 (3,77) µg/L*	Consumo de pescado
<b>ESPAÑA</b>									
JM Sanzo et al./ Public Health Nutr 2001; 4(5):981±988	Local (Guipuzcoa) Cohorte EPIC	1992-1995	Transversal	120	35-65	SANGRE	Analizador directo de mercurio (AMA254)	17,9 µg/L*	Consumo de pescado
A.Castaño et al / Toxicol Lett 2008; 180 (1): S79-S80	Local (Madrid)	Junio- Septiembre 2007	Transversal	267 Hombres: 56 Mujeres: 211	21-69	CABELLO	No especificada	2,23 µg/g**	Edad y consumo de pescado
JL López-Colón Determinación de mercurio como contaminante laboral. Tesis (2003)	Local (Madrid)	2003+	Transversal	186 Hombres:113 Mujeres:73	15-84	SANGRE	CVAAS	7,4 (5,87) µg/L* 6,1 µg/L***	Consumo de pescado
Presente estudio	Local (Madrid) Población laboral no expuesta	2008	Transversal	395 Hombres: 64 Mujeres: 331	20-70	Sangre	CVAAS	7,90(5,20-11,50) µg/L*	Consumo de pescado

## CANADA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
Suzy L. Wong and Ellen J. D. Lye. Canadian Health Rep 2009;19(4):31-36	Nacional <i>Población general</i>	2007-2009	Transversal	2678	6_79	SANGRE	ICP-MS DRC	0,76 µg/L** (IC95%:0,51-1,13)	No especificado

## EEUU

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)* / MG** / Mediana (RIC)***	Factores asociados
W McKelvey et al / Environ Health Perspect 2007;115:1435– 1441	Local (New York) Población general (NHANES)	2004	Transversal	1811	≥20	SANGRE	ICP-DRC-MS	2,73 (IC 95%:2,58–2,89) µg/L	Consumo de pescado
K.R.Mahaffey et al // ,Environ Health Perspect 2004;112:562– 570	Nacional NHANES <i>Población general (Mujeres)</i>	1999-2000	Transversal	1709	16-49	SANGRE	CVAAS	1,02 (IC 95%: 0.85–1.20) µg/L** 0.94 (0,42 -2,07) µg/L***	Consumo de pescado
Caldwell,K.L.,et al/ Int J Hyg Environ 2009	Nacional NHANES <i>Población general</i>	2003-2006	Transversal	16780 9034 adultos	≥1 Adultos: ≥20	SANGRE	ICP-DRC-MS	0,83 µg/L** (IC95%:0,77-0,89) Adultos 1,03 µg/L** 1,03 (0,54-2,00) µg/L***	No especificado

## AFRICA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG**/Mediana (RIC)***	Factores asociados
------------	---------	-----	-----------------	---	------	--------	-------------------	--	--------------------

### MARRUECOS

H. Elhamri et al / Food Addit Contam. 2007;24(11):1236- 46	Local (Norte de Marruecos)	2007+	Transversal	108	?	CABELLO	CVAAS	1,79 µg/g**	Consumo de pescado
--	----------------------------------	-------	-------------	-----	---	---------	-------	-------------	-----------------------

## ASIA

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Matriz	Técnica Analítica	MERCURIO MA(DE)*/MG**/Mediana (RIC)***	Factores asociados
------------	---------	-----	-----------------	---	------	--------	-------------------	--	--------------------

### JAPON

A.Yasutake et al. // J Health Sci 2004; 50(2):120- 125	Nacional Población general	1999-2002	Transversal	8665 Hombres:4274 Mujeres: 4391	0-90	CABELLO	Analizador directo de mercurio	1,82 µg/g** Hombres: 2,42 µg/g** Mujeres: 1,37µg/g**	Sexo, edad, consumo de pescado
---	----------------------------------	-----------	-------------	---------------------------------------	------	---------	--------------------------------------	--	-----------------------------------

### CHINA

L Xiaojie et al / J Environ Sci 2008 ;20 :1258– 1262	Local (Costas de China) Población general	2005-2006	Transversal	659	2_90	CABELLO	CVAAS	0,83 µg/g** Hombres: 0,94 µg/g** Mujeres:0,72 µg/g**	Lugar de residencia y consumo de pescado
---	--	-----------	-------------	-----	------	---------	-------	--	---

### COREA

Ji-Young Son et al / Environ Res 2009;109:738-744	Nacional Población general	2007-2008	Transversal	2369 Hombres:797 Mujeres:1531	≥18	SANGRE	Analizador directo de mercurio (DMA-80)	3.80 (IC95% 3.66–3.93) µg/L **	Sexo, edad, ingresos.
---	----------------------------------	-----------	-------------	-------------------------------------	-----	--------	--	--------------------------------	-----------------------

MA: Media aritmética; DE:Desviación estándar; MG:Media geométrica; CVAAS: Espectrometría de absorción atómica y vapor frío; ICP-MS: Plasma de acoplamiento inductivo-espectrómetro de masas; DRC: celda de reacción dinámica; +:Año de publicación.

Los resultados de nuestro estudio también son comparables con los de otras comunidades con consumo elevado de pescado como sucede en Asia. Dentro de Asia, Japón es el que tiene un mayor consumo anual per cápita, alcanzando los 65 kg. Los pescados más consumidos fueron en 2004 el salmón, atún, sepia, paparda, langostinos y langostas (203). En 1999-2002, Yasutake et al, midieron el contenido de mercurio en cabello de 8655 sujetos (4274 hombres y 4391 mujeres) (200). Los sujetos se seleccionaron en centros de belleza, peluquerías y escuelas de primaria en 9 prefecturas: Miyagi, Chiba, Nagano, Wakayama, Tottori, Hiroshima, Fukuoka, Kumamoto y Okinawa. Se les administró un cuestionario que recogía información sobre la edad, sexo, frecuencia y cantidad de consumo de diferentes tipos de pescado y la utilización de tintes capilares artificiales. El análisis de regresión múltiple reveló que los niveles de mercurio se correlacionaban significativamente con el sexo, la edad, la ingesta diaria de pescado, la preferencia por pescados como el atún y el bonito y el uso de tintes capilares artificiales. La media geométrica de la concentración de mercurio era de 1,89 µg/g siendo superior en los hombres (2,42 µg/g) que en las mujeres 1,37 µg/g. La diferencia estadísticamente significativa puede deberse en parte a que el tioglicolato presente en los tintes elimina parte del mercurio del cabello y se teñía el cabello el 48% de las mujeres frente al 10% de los hombres. Se observó un valor mínimo de 0,02 µg/g y un valor máximo de 29,37 µg/g. Si se aplica la fórmula: concentración de Hg en sangre=[Hg cabello] × 1000 / 250, la media geométrica de la concentración de mercurio en sangre sería de 7,56 µg/L muy similar a la obtenida en nuestro estudio. Japón es el mayor consumidor de atún en el mundo, representando la tercera parte del mercado mundial de atún, lo que probablemente explique estas cifras tan elevadas y que el 87% del total de participantes tengan concentraciones de mercurio en el cabello superiores a 1 µg/g. Si se considera el PTWI de la JECFA de 1,6 µg/kg de peso/semana que se corresponde en cabello con 2,2 µg/g, se observa que el 47% tienen concentraciones superiores a esta cifra. Dentro del grupo de mujeres en edad fértil (15-49 años), se halló que el 73,7% tienen concentraciones de mercurio en cabello superiores a 1 µg/g y el 25% superiores a 2,2 µg/g. De nuevo los hallazgos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio.



En China, el estudio llevado a cabo por Liu Xiaojie entre Febrero de 2005 y Junio de 2006, tenía como objetivo estimar las concentraciones de mercurio total en cabello de la población de la costa de China. Considerando las características geológicas se seleccionaron 5 ciudades: Dalian Lvshun, Shanghai, Ningbo, Zhoushan y Xiamen. Participaron 338 hombres con una edad media de 35,2 años (2-93) y 321 mujeres con una edad media de 39,1 años (1-90). La concentración de mercurio en cabello fue de 0,83 µg/g, siendo superior en los hombres (0,94 µg/g) que en las mujeres (0,72 µg/g). El 43% del total de participantes tenían concentraciones de mercurio en el cabello superiores a 1 µg/g y el 13% superiores a 2 µg/g (204). Sin embargo, estos porcentajes fueron superiores en otras ciudades, ya que se observó una gran variabilidad en función de la ciudad de residencia. Los valores más elevados se encontraron en Zhoushan (2,44 µg/g en los hombres y 1,94 µg/g en las mujeres). Aunque en este estudio no se recogió información sobre el consumo de pescado es bien conocido que las costumbres dietéticas son diferentes en esta ciudad que en el resto, siendo habitual comer pescado en todas las comidas, por lo que eran de esperar estos resultados. Además, el hecho de que en nuestro estudio la media de edad haya sido superior (47 años) y que hayamos encontrado que la concentración de mercurio tiende a aumentar con la edad, por el aumento del consumo de pescado, podría explicar el hallazgo de una concentración de mercurio ligeramente inferior.

En la República de Corea, Ji-Young Son et al en el Second Korean National Human Exposure and Bio-monitoring Examination realizado entre Agosto de 2007 y Abril de 2008, participaron 2369 sujetos, 797 hombres y 1531 mujeres a los que se determinó la concentración de mercurio. Se halló una media geométrica de mercurio de 3,80 µg/L. En los hombres la media fue de 4,94 µg/L y en las mujeres de 3,27 µg/L. En este estudio tampoco se recogió información sobre el consumo de pescado. Sin embargo, se observó que la concentración de mercurio en sangre se asociaba significativamente con el nivel de ingresos, lo que podría explicarse con que los sujetos con mejor situación económica consumieran pescado con mayor frecuencia (182).

En EEUU, el consumo anual de pescado per cápita es muy bajo, de aproximadamente 7 kg, muy inferior al nuestro que se ha hallado alrededor de 36 kg en los últimos años. Los 10 pescados más consumidos (junto con sus gramos consumidos por persona y día) son: el atún (2,6), langostinos (1,6), bacalao (1,12), salmón (1,01), almejas (1,0), bagre (0,68), platija (0,45), abadejo (0,27), pargo (0,27) y eglefino (0,25) (205).

Debido a los efectos perjudiciales del metilmercurio sobre el desarrollo del sistema nervioso del feto, se seleccionó del NHANES 1999-2000 una muestra de 1709 mujeres en edad fértil, entre 16 y 49 años y se les midió la concentración de mercurio en sangre (206). A todas las participantes se les administró un cuestionario que recogía la frecuencia de consumo de pescado en los últimos 30 días, además de rellenar un cuestionario sobre los alimentos consumidos en las últimas 24 horas. La media geométrica de la concentración de mercurio en sangre fue de 1,02 µg/L y como en nuestro estudio aumenta con la edad. La concentración de mercurio en sangre era 1,5 veces más elevada entre las mujeres de 30-49 años que entre el grupo de mujeres de 16-29 años. El consumo frecuente de pescado o marisco se asociaba con un incremento en la concentración de mercurio en sangre. El 28% no consumía nunca pescado, el 46% lo consumía 1-4 veces al mes, el 14% una o dos veces a la semana y el 8% más de 9 veces al mes. La concentración de mercurio en sangre era siete veces mayor entre las mujeres que habían consumido 9 veces como mínimo pescado en los últimos 30 días que en las que no habían comido nada de pescado (0,39 µg/L vs 2,46 µg/L, respectivamente). En este último grupo el percentil 95 era de 12,1 µg/L. Aunque, el atún (que tiene una elevada concentración de mercurio) es el pescado más consumido en EEUU, al igual que sucede en nuestro estudio, se observa que únicamente el 7,8% (versus el 69% de nuestro trabajo) tienen concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L, límite establecido por la EPA, debido al bajo consumo de pescado entre las mujeres del estudio. Además de que una ingesta de 2,6 g/día de atún supondría únicamente una ingesta mensual de 73 gramos.

Posteriormente, en el NHANES 2003-2006, participaron 16780 sujetos (9034 adultos) entre 1 y 74 años. En el total de la población la media

geométrica de la concentración de mercurio en sangre era de 0,83 µg/L no observándose diferencias entre los hombres y las mujeres (0,839 µg/L vs 0,822 µg/L respectivamente). En el grupo de adultos (20-74 años) la media geométrica fue ligeramente más elevada (1,03 µg/L). Aproximadamente el 5% presentan concentraciones superiores a 5,8 µg/L observándose diferencias en función de la región y de la etnia/raza (207).

En el año 2004, en el NYC HANES (New York City Health and Nutrition Examination Survey) participaron 1811 sujetos en los que se determinó la concentración de mercurio en sangre (171). La media geométrica de la concentración de mercurio en sangre fue de 2,73 µg/L. Se observó un valor mínimo de 0,21 µg/L y un valor máximo de 35,78 µg/L. El percentil 97,5 era de 15,37 µg/L. La media geométrica de la concentración de mercurio en sangre fue más elevada en los asiáticos (4,11 µg/L) y dentro de éstos, los chinos no nacidos en New York, son los que tenían la media más alta (7,26 µg/L). El 24,8% de los participantes tenían concentraciones superiores a 5 µg/L. Como sucedía en nuestro estudio no se observan diferencias en cuanto al porcentaje de participantes con concentraciones superiores a este nivel. Dentro del grupo de mujeres de 20 a 49 años, la media geométrica era de 2,64 µg/L y el porcentaje con concentraciones superiores a 5 µg/L era de 23,8%. El percentil 97,5 en este grupo es de 15,37 µg/L. El consumo frecuente de pescado se asociaba con un incremento en la concentración de mercurio en sangre. En aquellos participantes que habían consumido pescado 20 veces o más en los últimos 30 días, la concentración de mercurio en sangre era 4 veces más elevada (5,65 µg/L) que los que no habían consumido nada de pescado en ese período (1,31 µg/L). Dentro del primer grupo, el 56,2% tenían concentraciones de mercurio superiores a 5 µg/L, cifra ya cercana a la hallada por nosotros (71%), y muy superior al 7,3% hallado en el segundo grupo. La media de la concentración de mercurio en sangre es superior a la observada en los NHANES anteriormente descritos, aunque los datos indican que la frecuencia y cantidad de pescado consumido era similar, por lo que las diferencias pueden deberse a que en New York se consuman pescados con un contenido de mercurio mayor.

En Canadá, los resultados preliminares correspondientes a 2678 participantes del estudio de Biomonitorización 2007-2009, muestran una media geométrica para el mercurio de 0,91 µg/L en el grupo de adultos y de 0,31 µg/L en el grupo de edades comprendidas entre 6 y 19 años. Menos del 1% de los canadienses entre 20 y 79 años tienen concentraciones de mercurio en sangre por encima del límite propuesto en Canadá de 20 µg/L (208). En Canadá, el consumo anual de pescado per cápita es bajo, de aproximadamente 9 kg, muy similar al de EEUU y muy inferior al nuestro, lo que explicaría también los bajos niveles de mercurio en sangre encontrados (209).

En la Unión Europea, los países que consumen menos pescado son los del Centro y Este europeo donde el consumo per cápita de pescado es inferior a 15 kg por año y es donde se esperarían encontrar concentraciones más bajas. Los países del Noroeste de Europa consumen anualmente entre 15-30 kg/cápita por año y con un consumo anual superior a 30 kg/cápita se encontrarían los países del sur de Europa (197).

En Alemania, en la Encuesta Ambiental Alemana (German Environmental Survey (GerES), se determinó la concentración de mercurio en sangre. La media geométrica de la concentración de mercurio en sangre fue de 0,46 µg/L en 1985/1986, de 0,51 µg/L en 1990/1992 y de 0,58 µg/L en 1997/1999 (192;193). El único factor predictivo de la concentración de mercurio en sangre fue la frecuencia de consumo de pescado. En el GerES II, las personas que no consumían nunca pescado tenían una concentración de mercurio de 0,3 µg/L, aumentando a 0,8 µg/L en las que ingerían pescado más de una vez a la semana. En el GerESIII la media geométrica de los que comían pescado más de una vez a la semana aumenta ligeramente a 0,91 µg/L. El percentil 95 era 2,1 µg/L en el GerES II y de 2,3 µg/L en el GerEs III.

El consumo anual per cápita de pescado era en 1999 de 12,6 kg, y en 2005 de 15 kg (91) y representa aproximadamente el 40% del consumo anual español. Según los datos de la German Market Research Organization EMNID, aproximadamente el 70% de la población alemana consume pescado al menos una vez al mes. El 20% consume pescado una o varias veces a la semana y el 10% no consume nunca pescado. Se ha estimado que el consumo

medio de la población alemana es de 500 gramos al mes, muy inferior a la mediana de consumo mensual de nuestro estudio de 2600 gramos. En cuanto a los pescados que consumen, las especies que dominan el mercado alemán son los arenques (22,6%), el abadejo de Alaska (19,8%), atún/bonito (13,2%), salmón (10,4%) y el bacalao (7,0%) (91).

En Polonia, el consumo de pescado también es bastante moderado. El consumo anual per cápita es de 12 Kg (91). En el año 2007, W. Jedrychowski et al publicaron los resultados de su estudio realizado en 313 mujeres embarazadas de entre 18 y 35 años con una media de edad de 27,8 años en las que se determinó la concentración de mercurio en sangre (210). Se les administró un cuestionario que recogía información sobre características demográficas y de hábitos de vida, incluyendo el consumo de pescado. La muestra de sangre se recogió en el parto. Se halló una media aritmética de concentración de mercurio en sangre en las madres de 0,83 (DE=0,68)  $\mu\text{g/L}$  y una mediana de 0,6  $\mu\text{g/L}$ . Se halló una correlación positiva con el consumo de pescado. Se estimó un consumo medio de 140 gramos de pescado a la semana, muy similar a las estimaciones realizadas en la población alemana de 125 gramos, por lo que los resultados coinciden totalmente si se tiene en cuenta que la mediana del GerES III era también de 0,6  $\mu\text{g/L}$ . Muchos de los pescados que se consumen con más frecuencia en Polonia también coinciden con los de su vecina Alemania: arenques, caballa, abadejo de Alaska, merluza y salmón (211).

En la República Checa, en el segundo período del proyecto Human Biological Monitoring (HBM) que tuvo lugar entre los años 2001 y 2003 y que formaba parte del proyecto Nacional de Medioambiente y Salud participaron 1188 sujetos donantes de sangre (166). Se obtuvo una mediana de concentración de mercurio en sangre de 0,89  $\mu\text{g/L}$  (RIC=0,55-1,40). El percentil 95 fue 3,45  $\mu\text{g/L}$ . En nuestro estudio no se observaron diferencias en función del sexo ni del tabaco. Sin embargo, en este estudio se hallaron concentraciones de mercurio en sangre más elevadas en las mujeres y en los fumadores. No se recogió información sobre el consumo de pescado. En la

República Checa, el consumo anual per cápita de pescado es muy bajo entre 6-10 Kg (212), inferior al de Alemania, y al de España que es de aproximadamente 36 kg. Sin embargo, la mediana es ligeramente superior posiblemente debido a que algunos de los pescados que se consumen tienen una concentración de mercurio bastante elevada sobre todo el fletán y el besugo. También consumen: salmón, trucha, gambas, langosta, vieiras y carpa (212).

En Reino Unido, M. A. White and E. Sabbioni también determinaron la concentración de mercurio en la población general (167). Su estudio formaba parte del proyecto EUROTERT. Se administró un cuestionario que incluía características sociodemográficas y de hábitos de vida (alcohol y tabaco), pero tampoco se recogió información sobre el consumo de pescado. La concentración de mercurio en sangre se midió en 99 sujetos y la mediana fue de 1,08 µg/L. El consumo anual per cápita de pescado es de 24 kg (91), pero los pescados más consumidos tienen un contenido bajo de mercurio como los utilizados en su tradicional fish and chips (bacalao, solla y pescadilla).

En Suecia, en 2006, Wennberg et al, eligen aleatoriamente una subpoblación de 600 muestras del biobanco del proyecto WHO MONICA (5327 participantes) estratificando por edad, sexo y año de recogida de la muestra (1990, 1994 y 1999) (185). Participaron 300 hombres y 300 mujeres entre 25 y 74 años, en los que se determinó la concentración de mercurio. A los participantes se les había autoadministrado un cuestionario que incluía características sociodemográficas y de hábitos de vida y la frecuencia de consumo de pescado. La mediana de la concentración de mercurio en sangre en 1990 fue de 3,7 µg/L, en 1994, fue de 2,7 µg/L y en 1999 de 2,2 µg/L. La concentración de mercurio en sangre disminuyó a lo largo del período estudiado. No se observaron diferencias en cuanto al sexo o el tabaco, pero sí con la edad. Se observaron también correlaciones positivas entre la concentración de mercurio en sangre y el consumo de alcohol y de pescado (185).

El incremento de mercurio con la edad, también observado en nuestro estudio, pudo deberse a que los sujetos jóvenes consumían menos pescado, 180

gramos a la semana entre los 25-34 años, frente a los 330 a la semana que se estimó consumían las personas mayores de 65 años. Otra explicación que se propuso fue la reducción de los niveles de mercurio inorgánico debido a la disminución del uso de empastes de amalgama. Sin embargo, al analizar en 23 muestras, el mercurio total y el mercurio inorgánico, observaron que éste último sólo representaba en sangre el 8% del mercurio total por lo que concluyeron que probablemente tenía más impacto la diferencia en el consumo de pescado que el cambio producido en la práctica odontológica (185).

En Suecia, el consumo anual per cápita de pescado es de 28 kg (91), ya más cercano a nuestra cifra de 36 kg, sin embargo, los pescados más consumidos son el salmón, bacalao, arenque, langosta y langostinos que tienen un contenido de mercurio bajo, lo que explicaría que su mediana de concentración de mercurio en sangre sea inferior. En menor medida también se consumen lucio, perca, anguila, atún, emperador y fletán, pescados con un contenido de mercurio alto, de ahí que un porcentaje de los participantes tengan cifras tan elevadas como 18, 38 y 41 µg/L, que son los niveles máximos hallados en los años 1990, 1994 y 1999 respectivamente (185).

En Italia, en el estudio publicado por Sergi Díez et al, en el que colaboran el Instituto de Ciencias de la Tierra y el Departamento de Química Ambiental del CSIC de Barcelona con el Departamento de Preventiva de la Universidad de Nápoles "Federico II" en Italia, participaron 237 sujetos (115 hombres y 122 mujeres) con edades comprendidas entre los 35-45 años (213). Los participantes se reclutaron en clínicas dentales y se excluyeron aquellos con exposición ocupacional o ambiental conocida. Se halló una mediana de concentración de mercurio en cabello de 0,57 µg/g, siendo superior en los hombres (0,64 µg/g) que en las mujeres (0,51 µg/g). En los hombres se observó un valor máximo de 3,4 µg/g y en las mujeres de 1,53 µg/g (213). Al contrario de lo que sucede en nuestro estudio, aquí se ha hallado que a medida que aumentaba la edad de los participantes la concentración de mercurio en sangre disminuía, pero puede deberse al intervalo de edad tan reducido (35-45). Pero coincidiendo con el resto de estudios se observó un aumento de la concentración de mercurio en sangre a medida que aumentaba el consumo de

pescado. En este estudio, el 94% de los participantes se encontraban por debajo de la RfD para cabello de 1 µg/g, presentando únicamente 4 sujetos (1,3%) concentraciones de mercurio por encima de 2 µg/g. En Italia, el consumo anual per cápita de pescado es de 24 kg (91), más bajo de lo que cabría esperar al ser un país mediterráneo, representando el 66% de nuestro consumo anual. Si aplicamos la fórmula propuesta por el NRC para estimar la concentración de mercurio en sangre a partir de la del cabello ( $[Hg \text{ sangre}] = [Hg \text{ cabello}] \times 1000/250$ ) (75) obtenemos en este estudio una mediana de concentración de mercurio en sangre de 2,28 µg/L. Aproximadamente la mitad de los sujetos participantes (41%) no habían comido nada de pescado en los últimos 6 meses, lo que explicaría esta cifra. Además, el tipo de pescado consumido varía mucho dependiendo de la zona. En las regiones del sur prefieren tomar pescados frescos azules pequeños como las sardinas y los boquerones, mientras que en el Norte eligen con más frecuencia especies más valoradas como el bacalao, el lenguado, el pulpo, calamar, trucha, besugo, emperador o pez espada y mejillones.

En Grecia, dónde el consumo anual per cápita es de 26 kg (91), se realizó un estudio en un grupo de islas en el mar Egeo con una población aproximada de 200.000 personas y consumo de pescado elevado (214). Participaron 246 mujeres residentes de las islas con una media de edad de 29 años (17-46). La población se dividió en cinco grupos de islas: Lesbos, el grupo Chios, Samos, el grupo Ikaria y el grupo Leros. Tanto la media de edad como el nivel de estudios era comparable en los cinco grupos. La media geométrica de la concentración de mercurio en cabello fue de 1,36 µg/g, observándose un valor mínimo de 0,046 y un valor máximo de 17,5 µg/g. Aproximadamente el 5% de las mujeres tenían concentraciones de mercurio en cabello superiores a 6,0 µg/g (214). Al investigar sus hábitos dietéticos se halló que una tercera parte comía pescado 3 veces o más a la semana, un tercio una vez a la semana y el 10% no consumían pescado o lo hacían ocasionalmente. Se observó un aumento de la concentración de mercurio en sangre a medida que aumentaba el consumo de pescado (214). Si aplicamos la fórmula antes mencionada (75), la media geométrica de la concentración de mercurio en sangre estimada fue de 5,44 µg/L, obteniéndose un valor máximo de 70 µg/L y



el 5% tenían valores por encima de 24 µg/L. Aunque el consumo anual per cápita es muy similar al de Italia, e incluso inferior al de Suecia, el tipo de pescado consumido probablemente sea la causa de que se observen estas concentraciones de mercurio más elevadas. En el mar Egeo se captura prácticamente el 90% del pescado consumido en Grecia, especialmente sardinas, boquerones, mejillones, lubina, besugo, sargo, salmonetes, teniendo los tres últimos un alto contenido en mercurio.

En Francia, V. Sirot et al, publicaron en el año 2008 un estudio en el participaron 1011 consumidores frecuentes de pescado mayores de 18 años, de 4 zonas costeras de Francia, que tuvo lugar entre octubre y Diciembre de 2004 (215). Los criterios de inclusión fueron la edad ( $\geq 18$  años), vivir en la zona de forma permanente durante varios años y el consumo de pescado ( $\geq 2$  veces a la semana) de acuerdo con las recomendaciones francesas. Se evaluó el consumo de pescado mediante un cuestionario de frecuencia de consumo validado que incluía 80 tipos de pescado. Para estimar la ingesta semanal de metilmercurio, se analizaron varios pescados de la zona. En total se analizaron 159 muestras (pescado fresco y congelado, moluscos, crustáceos, productos en conserva, ahumados y platos preparados a base de pescado). Se analizaron mediante cromatografía de gases acoplado a un ICP-MS. De la población inicial se analizó el mercurio en sangre en una muestra representativa de 385 sujetos. Las muestras se analizaron también en dos laboratorios independientes. En éstos se determinó el mercurio total y se halló una media en el primer laboratorio de 3,72 µg/L y en el segundo de 3,49 (µg/L, no observándose diferencias estadísticamente significativas con la medición de metilmercurio mediante GS-ICPMS (3,74 µg/L) (215). La concentración de metilmercurio en sangre se correlacionaba significativamente con la cantidad de metilmercurio ingerido a través del pescado. De todos los productos marinos, los que más contribuyeron a la ingesta de mercurio, al considerar el conjunto de sujetos, fueron el atún (19,2%), el bacalao (7,18%), la maruca, el lenguado y la merluza (5% cada uno). La ingesta semanal de mercurio estimada fue de 1,51 µgMeHg/kg peso/semana, superior a la hallada por nosotros de 1,14 µgMeHg/kg. Sin embargo, al observar la concentración de mercurio en sangre y aplicar un modelo farmacocinético para calcular la

ingesta semanal concluyen que el cuestionario utilizado sobreestima la ingesta, y que en realidad, según su modelo únicamente el 2% de los sujetos sobrepasa el PTWI, frente al 30,2 % de nuestra población estudiada.

Ninguna otra variable considerada en nuestro estudio (nº de amalgamas, lugar de residencia, nivel de estudios, ocupación laboral) resultó asociada con la exposición al mercurio

Las amalgamas constituyen la segunda fuente de exposición en la población general. Sin embargo, en la población estudiada no se han observado diferencias en función de poseer empastes de amalgama. Los resultados coinciden con los hallados por Sergi Díez et al en Italia (213). Las amalgamas dentales contienen un 45% de mercurio elemental y la masticación libera el vapor de mercurio que es transportado con la respiración a los alvéolos del pulmón donde el 80% del vapor inhalado pasa a la circulación sanguínea, eliminándose principalmente por orina. Aproximadamente sólo un 10% del mercurio total en sangre corresponde a mercurio inorgánico por lo que es muy difícil observar en sangre diferencias en función del número de amalgamas. En el GerEs II (192), no se observaron diferencias en la concentración de mercurio en sangre en función del número de amalgamas pero sí en orina.

Así pues, la concentración de mercurio va a depender principalmente del consumo de pescado. En este estudio, así como en los otros estudios realizados en España se observan resultados más elevados que en los realizados en EEUU, Canadá y en otros países de Europa, siendo únicamente comparables con los estudios realizados en Asia, especialmente con Japón. Sin embargo, el hecho de que la muestra de este estudio sea una población laboral hospitalaria, supone una limitación a su validez externa por lo que no se pueden generalizar los datos a la población general.

La variabilidad existente entre los países y dentro incluso de nuestro estudio también puede explicarse por la diferente contaminación de los

pescados consumidos, dependiendo de su procedencia, a las diferencias interindividuales en la cinética o sistemas de detoxificación (216), y a la dieta, dado que existen interacciones entre el mercurio y micronutrientes específicos, fibra, fotoquímicos, etc (95;96). Por ejemplo, la fibra insoluble tiene una gran capacidad para actuar como quelante del mercurio y disminuir su bioaccesibilidad y por consiguiente reducir su absorción a nivel intestinal en un 72-84% (96).

### **3. CONSIDERACIONES FINALES**

El procedimiento de encuesta personal utilizado ha proporcionado unos porcentajes de respuesta muy elevados. Sin embargo, tiene sus limitaciones ya que se pueden haber producido sesgos porque hayan contestado más a la encuesta los sujetos con alguna sospecha de mayor exposición ambiental al plomo o al mercurio, o que al poseer mayor conocimiento sobre las fuentes de exposición, hayan estado más motivados o hayan recordado mejor la exposición (sesgo de respuesta y sesgo de memoria). Por otra parte, el hecho de que el consumo de pescado se haya estimado mediante un cuestionario cuantitativo de frecuencia de consumo, puede haber producido también sesgos de memoria debido a que los datos se recogen retrospectivamente, además de que como se considera que el consumo es saludable, contesten que consumen más pescado de lo que lo hacen en realidad. En nuestro estudio, para evitar estos sesgos se han utilizado métodos estandarizados en la recogida de la información habiéndose realizado un entrenamiento previo de los entrevistadores.

Este estudio es de corte o transversal. La valoración de la exposición se realiza en el mismo momento que la determinación de la concentración de plomo y mercurio en sangre. La falta de una secuencia temporal, propia del diseño, es una de sus principales limitaciones ya que dificulta la interpretación de una posible relación causa-efecto. Además el hecho de que la muestra de este estudio sea una población laboral hospitalaria, supone una limitación a su validez externa por lo que no se pueden generalizar los datos a la población general. Sin embargo, los resultados de este estudio han permitido originar hipótesis para la realización de futuros estudios.

En nuestro trabajo se ha hallado que las mujeres menopáusicas podrían constituir un grupo especialmente vulnerable. El hallazgo de un aumento en la concentración de plomo en sangre debido a la resorción ósea que aparece en la menopausia es de especial interés ya que las enfermedades

cardiovasculares que, como se ha referido, se asocian a concentraciones de plomo en sangre tan bajas como 2 µg/dL, son más prevalentes en este grupo. Además, en los últimos años ha aumentado también la evidencia científica sobre los efectos nocivos del metilmercurio sobre el sistema cardiovascular en adultos. Sería aconsejable realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y poder establecer en caso de que sea necesario, estrategias de prevención en la población adulta y en el caso de las mujeres, prestar especial atención al grupo de mujeres menopáusicas, ya que tras la menopausia la incidencia de eventos cardiovasculares se iguala en hombres y mujeres.

Por otra parte, los estudios realizados en los últimos años han hallado que concentraciones de plomo en sangre tan bajas como 4,5 µg/dL, pueden afectar la función cognitiva en adultos. Un grupo especialmente vulnerable, serían las personas mayores de 65 en las que la exposición ambiental al plomo ha sido continua y elevada durante casi 50 años ya que el plomo se acumula principalmente en los huesos y puede constituir una fuente de exposición endógena. Cualquier situación que curse con un aumento de la resorción ósea, como la osteoporosis, provocaría la consiguiente liberación de plomo del hueso que pasaría a la sangre. En nuestro estudio se ha hallado que un 6% de las mujeres menopáusicas participantes tienen concentraciones de plomo  $\geq 4,5$  µg/dL, representando el 71% de los participantes con concentraciones superiores a esta cifra. Sería recomendable realizar más estudios diseñados para estudiar la asociación de un aumento de la concentración de plomo con un deterioro de la función cognitiva.

En el futuro, el tratamiento de la osteoporosis puede que se realice no sólo para mejorar la salud ósea sino para prevenir la movilización de los depósitos de plomo en el hueso y su subsiguiente toxicidad. El hecho que un número tan escaso de participantes consumiese suplementos de calcio supone una limitación para observar su posible efecto protector, por lo que sería interesante realizar más estudios para investigar este efecto, sobre todo en los grupos vulnerables (mujeres embarazadas y menopáusicas).

En nuestro trabajo, probablemente debido al escaso número de participantes que habitaban en viviendas antiguas, y a que el 41% desconocía la naturaleza de sus tuberías se ha hallado una mediana de plomo en sangre ligeramente superior en el grupo que afirma tener tuberías de plomo, pero no estadísticamente significativa. Además, se ha hallado que la antigüedad de la vivienda es un factor asociado independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre superiores a 2 µg/dL. Por lo tanto el habitar en viviendas antiguas (pintura deteriorada, vidrios emplomados) y el beber agua del grifo procedente de tuberías de plomo podrían suponer importantes fuentes de exposición evitables, por lo que sería aconsejable realizar más estudios en el futuro diseñados para investigar la importancia de estas vías de exposición, ya que es posible que los resultados encontrados infraestimen la concentración de plomo en sangre que tiene la población general española.

Por otra parte los resultados de nuestro trabajo han puesto de manifiesto que la utilización de recipientes de barro para guardar o cocinar alimentos constituye una fuente de exposición de plomo muy popular en la población general. En España debido a su tradición alfarera, es muy frecuente la utilización de recipientes de barro antiguos con un contenido de plomo superior a la legislación vigente para cocinar, servir o guardar alimentos. Se estima que el uso de recipientes puede ser incluso superior en poblaciones fuera de las grandes ciudades. Sería interesante realizar más estudios en el futuro diseñados para investigar esta vía de exposición y en caso de que sea necesario, poder aumentar la difusión y la comunicación del riesgo que supone esta fuente de exposición en la población general.

También se ha observado que el uso de Kohl como delineador de ojos se asocia con un aumento de la concentración de plomo en sangre. El uso de productos como el Kohl es habitual entre los inmigrantes de origen árabe e indio, además de estar aumentando entre los locales, por lo que también sería interesante estudiar esta fuente de exposición en el futuro.

En nuestro trabajo, al contrario de lo que sucede en la mayoría de los estudios, no se halló asociación entre la concentración de plomo en sangre con el hábito de fumar. Únicamente fumaban el 20,5% de los participantes y dentro de éstos, sólo el 35% (n=27) fumaban más de 10 cigarrillos y el 4% más de 20. El escaso número de fumadores importantes podría constituir una limitación en este estudio para encontrar diferencias en función del tabaco, por lo que sería interesante realizar en el futuro un estudio diseñado para estudiar esta fuente de exposición.

Por otro lado se ha observado que la afición a la pintura o restauración se asocia de forma significativa e independiente con la presencia de concentraciones de plomo en sangre  $\geq 2$   $\mu\text{g/dL}$ . Sería conveniente confirmar esta fuente de exposición en el futuro para poder establecer medidas de prevención en caso necesario.

Tampoco se ha hallado asociación entre la concentración de mercurio en sangre y el número de amalgamas. Aproximadamente sólo un 10% del mercurio total corresponde a mercurio inorgánico por lo que es muy difícil observar en sangre estas diferencias. En el GerEs II, no se observaron diferencias en la concentración de mercurio en sangre en función del número de amalgamas pero sí en orina, por lo que sería interesante estudiar esta fuente de exposición en orina en futuros estudios.

Los estudios epidemiológicos realizados en las Islas Faroe, Nueva Zelanda, Seychelles han mostrado que el metilmercurio de la dieta de mujeres embarazadas constituida por productos marinos parece producir efectos sutiles y persistentes en el desarrollo mental de los niños. Incluso, en España ya existen datos que corroboran la neurotoxicidad del mercurio en niños. Los resultados de la cohorte de niños de 4 años de Granada del proyecto INMA, muestran una media geométrica de mercurio en cabello de 0,96  $\mu\text{g/g}$  y que el incremento de 1  $\mu\text{g/g}$  de mercurio en cabello se asociaba con un descenso de 6,6 puntos en la evaluación cognitiva, de 8,4 puntos en el área de la memoria y de 7,5 puntos en el área verbal (MSCA: The McCarthy Scales of Children's

Abilities). Es decir, un aumento en la concentración de mercurio se asociaba a un retraso en el desarrollo cognitivo.

En nuestro trabajo hemos hallado que en las mujeres en edad fértil el 79,3% exceden la RfD de 0,7 MeHg/kg peso/semana y el límite de 5,8 µg/L, específicamente establecido para este grupo de mujeres, por sus posibles efectos sobre el sistema nervioso en desarrollo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de mujeres con concentraciones de mercurio en sangre superiores a 5,8 µg/L al considerar dentro del grupo de mujeres en edad fértil tres subgrupos ( $\leq 35$  años, 35-45 años,  $> 45$  años).

Sin embargo, en España aún no se han implantado las recomendaciones de la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria, a pesar de que existen datos procedentes de varios estudios (HERMES, INMA VALENCIA) que indican que en España existen grupos vulnerables como las mujeres embarazadas, madres lactantes y niños que podrían estar expuestos a concentraciones de mercurio que podrían producir efectos adversos en el neurodesarrollo.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la exposición al plomo y mercurio puede ser un importante problema de salud pública en España por lo que es de vital importancia el control ambiental de estos contaminantes, así como biomonitorizar estos tóxicos en la población española especialmente en los grupos que se hallen en situaciones de mayor riesgo como, el habitar viviendas antiguas, practicar aficiones como la pintura o la restauración, la menopausia, osteoporosis, mujeres en edad fértil. Esta biomonitorización permitiría confirmar los hallazgos de este estudio y poder establecer estrategias de prevención, así como aumentar la difusión y la comunicación del riesgo a sectores vulnerables de la población como las mujeres en edad fértil, embarazadas, los niños y los ancianos ya que la evidencia científica existente sugiere que probablemente no exista un umbral seguro para la salud.



## **VI. CONCLUSIONES**



1. La mediana de plomo obtenida en el presente trabajo es de 1,7 µg/dL (RIC:1,0-2,8), más baja que la referida en estudios previos en adultos en España.
2. Se ha hallado que la edad, la menopausia, la antigüedad de la vivienda, la afición a la pintura y guardar alimentos en recipientes de barro son factores asociados independientemente con la presencia de concentraciones de plomo  $\geq 2$  µg/dL.
3. Se ha obtenido una mediana global de mercurio en sangre (µg/L) de 7,90 (RIC: 5,20-11,50).
4. El 71,2 % de la población estudiada y el 68,6% de las mujeres en edad fértil tenían concentraciones de mercurio en sangre superiores al límite establecido por la EPA de 5,8 µg/L.
5. Se observa una correlación positiva estadísticamente significativa entre el número de veces que la población estudiada consume pescado y la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,559$  y  $r=0,604$  respectivamente).
6. Se observa una correlación positiva estadísticamente significativa entre los microgramos de mercurio estimados a través del consumo de pescado y la concentración de mercurio en sangre ( $r=0,702$ ), existiendo una correlación fuerte al considerar los microgramos de mercurio consumidos a través del pescado blanco y azul ( $r=0,510$  y  $0,593$  respectivamente) y débil al considerar los microgramos de mercurio ingeridos a través de los cefalópodos o el marisco ( $r=0,133$ ,  $r=0,184$  respectivamente).
7. Se ha hallado una mediana de 1,14 (RIC= 0,78-1,80) microgramos de metilmercurio ingeridos por kilo de peso corporal a la semana, observándose que el 30% de la población estudiada tenía ingestas de metilmercurio superiores al límite provisional tolerable semanal establecido por la JECFA y el 79 % superiores a la dosis de referencia establecida por el Centro de Investigación Nacional estadounidense.



## **VII. ANEXOS**



## ANEXO I: CARTA DE INVITACIÓN AL ESTUDIO

Estimado compañero/a:

La Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en colaboración con los servicios de Medicina Preventiva y Prevención y Salud Laboral del Hospital Clínico San Carlos, está realizando un estudio destinado a conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados a dichas concentraciones en el personal laboral del hospital.

Los elementos traza esenciales desempeñan un papel primordial en la nutrición y participan en numerosos procesos biológicos, siendo indispensables para la vida. Sin embargo, tanto la carencia como el exceso pueden ser perjudiciales para la salud. Numerosos estudios han mostrado efectos adversos de los elementos traza tóxicos con concentraciones cada vez más bajas, por lo que es fundamental conocer sus niveles en nuestra población e identificar las posibles fuentes de exposición.

El estudio comprende la valoración de los elementos traza esenciales (cobre, zinc y selenio), los elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio), así como la realización de un hemograma y un perfil bioquímico completo (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT y albúmina). Además se estudiarán los factores de exposición a dichos elementos a través de un cuestionario estructurado.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Para ello, las personas que estén interesadas deberán ponerse en contacto con los responsables del estudio, que figuran al final de esta carta. Concertaremos una cita con usted en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en el que le realizaremos la entrevista y el análisis de sangre (aproximadamente media hora).

Los resultados obtenidos serán confidenciales (ley orgánica de protección de datos 15/99) y podrá recogerlos en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos cuando estén disponibles.

**Le agradecemos de antemano el tiempo dedicado y su participación desinteresada en este proyecto. Sin la colaboración de personas como usted no sería posible avanzar en el conocimiento de las enfermedades, por eso su ayuda es inestimable.**

Reciba un cordial saludo

Dra. Montserrat González-Estechea  
Unidad de elementos traza

Dra. Elena Trasobares  
Unidad de elementos traza

Dra. Pilar Oliván  
Unidad de elementos traza

**Para concertar una cita llame al 7276**

**UNIDAD DE ELEMENTOS TRAZA**

**Servicio de Análisis Clínicos**

**Planta baja sur**



# **ESTUDIO Elementos traza esenciales y tóxicos en la población laboral del Hospital Clínico**

*Organiza:*

*Unidad de Elementos Traza (Servicio de Análisis Clínicos)*

*Servicio de Medicina Preventiva*

*Servicio de Prevención y Salud Laboral*

*Los trabajadores del hospital que estén interesados en participar en este estudio pueden ponerse en contacto con la Unidad de Elementos Traza en el teléfono abajo indicado*

**Unidad de Elementos Traza**

**Servicio de Análisis Clínicos**

**Planta Baja Sur**

**Tel. Inter.: 7276**

estudio



## ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Consentimiento informado

El objetivo del estudio es conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados en una muestra representativa de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.

Para ello se realizará un hemograma, un perfil bioquímico (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, albúmina), elementos traza esenciales (cobre, zinc, selenio) y elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio) y se procederá a la cumplimentación de un cuestionario.

La inclusión en el estudio no supone ningún riesgo para la salud de las personas participantes. Dicho estudio tiene fines exclusivamente científicos, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de carácter personal.

Los participantes recibirán los resultados de la analítica realizada.

	SI	NO
▪ He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He podido hacer preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido una respuesta satisfactoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He recibido suficiente información sobre el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ He tenido tiempo suficiente para decidir si deseaba participar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Soy consciente de que mi participación es voluntaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yo, D/Dña ..... con número de DNI

..... presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha: .....de.....de.....

Firma del participante:

----------------------

**ANEXO IV: CUESTIONARIO PESA®**

**CUESTIONARIO GENERAL DE EXPOSICIÓN AL PLOMO**

CÓDIGO INDIVIDUAL      |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fecha de la entrevista      |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Teléfonos de contacto      |\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....  
   |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....  
   |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|.....

Dirección      .....

Datos del entrevistador:      nombre y apellidos.....  
   Código |\_|\_|\_|\_|

## DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de la extracción:   |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

1. Fecha de nacimiento:   |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

2. Sexo:

Hombre |\_| 1                   mujer |\_| 2

3. Peso

|\_|\_|\_| Kg                   ns/nr |\_| 9

4. Talla

|\_|\_|\_| cm                   ns/nr |\_| 9

5. Estado civil:

soltero/a	_  1
casado/a o en pareja	_  2
viudo/a	_  3
separado/a divorciado/a	_  4
ns, nr	_  9

6. Provincia y país de nacimiento:

.....

7. ¿Dónde vive actualmente?

Centro ciudad (hábitat urbano)	_  1
Barrio residencial (hábitat urbano)	_  2
Hábitat rural	_  3
ns, nr	_  9

8. ¿Cuánto tiempo lleva viviendo en su domicilio actual?

|\_|\_| años   |\_|\_| meses                   ns, nr |\_|\_| 999

9. ¿Qué tipo de estudios tiene Ud.?

a) no tiene estudios

B) Primarios

C) Secundarios

D) FP/módulos

E) Universitarios

H) ns, nr

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 9

10. ¿En cuál de estas situaciones se encuentra Ud.?

Trabajando

1

En paro

2

Jubilación, prejubilación o invalidez (habiendo trabajado)

3

Recibiendo una pensión -nunca trabajó-

4

Atendiendo las labores del hogar

5

Estudiando

6

Otra (**Anote**): \_\_\_\_\_

7

ns/nr.....

9

11. ¿Cuál es su ocupación actual? Indique su turno de trabajo.

.....  
.....

## HÁBITOS

### **A) Alcohol**

12. ¿Toma usted vino, cerveza o alguna otra bebida alcohólica?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

13. ¿Qué bebidas toma y con qué frecuencia?

	<b>Cantidad. Nº Unidades</b>	<b>Frecuencia</b>
Cerveza. Unidades (caña/botellín).		
Cerveza. Unidades (tercio/lata)		
Vino (125mL ). Unidades (Copas)		
Cava (125 mL). Unidades (Copas)		
Sidra (125 mL). Unidades (Vaso)		
Vinos secos (jerez, oporto, vermut). Unidades (copas)		
Licores (ginebra, vodka, whisky, coñac, ron). Unidades		
Licores caseros. Unidades (copas)		

**Frecuencia\*:** 1: a diario o casi, 2: 3-4 veces/semana, 3: 1-2 veces/semana, 4: 1 vez/ mes, 5: ocasionalmente

## B) Tabaco

14. ¿Fuma usted?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

\*si contesta NO pase a la pregunta 18

15. ¿Cuánto fuma en promedio/día?(sí menos de 1 poner 1)

cigarros |\_|\_|

puros |\_|\_|

pipa |\_|\_|

16. ¿A qué edad empezó a fumar?

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

17. ¿Ha cambiado la cantidad de tabaco fumado en los últimos 6 meses?

no |\_| 1

sí, fumo menos |\_| 2

sí, fumo más |\_| 3

ns, nr |\_| 9

18. ¿Ha fumado usted más de 1 cig/día durante alguna época de su vida?

sí |\_|

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

\*si contesta NO pase a la pregunta 22

19. ¿A qué edad empezó a fumar? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

20. ¿Cuánto fumaba en promedio/día? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

cigarros |\_|\_|

puros |\_|\_|

pipa |\_|\_|

21. ¿A que edad lo dejó? (EXFUMADORES)

Años |\_|\_|

ns, nr |\_| 999

22. ¿Fuma alguien en su domicilio (espacios comunes)?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

23. ¿Fuma alguien en su lugar de trabajo (espacios comunes)?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns, nr |\_| 9

**C) Otras sustancias:**

24. ¿Consume alguna de estas sustancias?

Greta	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Azarcón	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Pay-loo-ah	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____
Hai ge fen	<input type="checkbox"/>	Número de veces/semana	_____

**D) Calcio:**

25. ¿Consume alguno de estos productos habitualmente?

ALIMENTOS – CANTIDADES	Ingesta promedio				
	NUNCA	AÑO	MES	SEMANA	DÍA
1 – Leche entera (1 taza, 200 cc.)					
2 – Leche desnatada/semidesnatada (1 taza, 200 cc.)					
3 – Yogur (1 unidad)					
4 – Yogur desnatado (1 unidad)					
5 – Yogures especiales (1 unidad)					
6 – Petit suisse (1 unidad)					
7 – Queso en porciones o cremoso (1 porción)					
8 – Queso blanco o fresco (Burgos, cabra, 50g.)					
9 – Quesos curados o semicurados (50 g.)					
10 – Helados de leche (1 cucurucho)					
11 – Batidos de leche (1 taza, 200 cc.)					
12 – Otros productos lácteos: natillas, flan, cuajada (1 ración, 200 cc.)					
13 – Suplementos de calcio (1 unidad)					
14 – Alimentos enriquecidos con calcio (ej: leche de soja)					

**E) Actividad física**

26. ¿Realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre?

sí ☐ 1no ☐ 2ns, nr ☐ 9

27. ¿Cuántas horas le dedica a la semana?

|\_|\_| horas

|\_|\_| minutos

ns, nr |\_|\_| 999

28. Si realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre, ¿dónde lo realiza?

al aire libre |\_| 1

bajo techo |\_| 2

ambas |\_| 3

#### **F) Maquillaje**

29. ¿Acostumbra a pintarse los ojos con Kohl, surma o kajal esmaltado?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

#### **G) Tintes**

30. ¿Acostumbra a utilizar henna para teñirse el cabello?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

31. ¿Cada cuánto tiempo se tiñe el pelo con henna?

|\_|\_| meses

|\_|\_| días

ns, nr |\_|\_| 999

32. ¿Utiliza henna para realizarse tatuajes?

sí |\_| 1

no |\_| 2

ns/nr |\_| 9

33. ¿Cada cuánto tiempo la utiliza?

|\_|\_| meses

|\_|\_| días

ns, nr |\_|\_| 999

## EXPOSICIÓN LABORAL

34. ¿Usted o la persona con la que convive trabaja o ha trabajado en alguna de las siguientes actividades?

	usted		conviviente	
	sí trabajo	sí he trabajado	sí trabajo	sí he trabajado
Fundiciones y refinados de plomo				
Recuperación de plomo de residuos metálicos (chatarra)				
Tubos de fontanería				
Fabricación y reciclado de acumuladores eléctricos (baterías)				
Soldadura de objetos y aleaciones de plomo				
Tratamientos térmicos en baños de plomo				
Fabricación de explosivos				
Fabricación y manipulación de arseniato de plomo como insecticida				
Fabricación y/o utilización de pinturas, esmaltes, barnices compuestos de sales y óxidos de plomo				
Industrias de plástico que utilicen aditivos a base de plomo				
Fabricación de municiones de plomo y su empleo en locales cerrados				
Trabajos de demolición, especialmente raspado, quemado y oxicorte de materiales recubiertos con pintura de plomo				
Trabajo en imprenta con tipografía de plomo				
Aleaciones antifricción				
Células fotoeléctricas				
Barras captadoras de neutrones en proceso de fisión de reactores nucleares				
Acumuladores alcalinos				
Cerámica, esmaltes, pigmentos, pinturas y tintes				
Caucho				
Gasolineras				

35. Si trabaja o trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuántas horas emplea o empleaba al día en su puesto de trabajo?

\_|\_| Horas ns, nr |\_| 99

36. Si trabaja o trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuánto tiempo desempeñó o lleva desempeñando su trabajo actual?

|\_|\_| Años                      |\_|\_| meses                      ns, nr |\_| 999

37. Si trabajaba en alguna de las actividades antes mencionada, ¿cuánto tiempo hace que dejó dicho trabajo?

|\_| Años                      |\_| meses                      ns, nr |\_| 999



38. Si usted o algún conviviente trabaja en alguna de las actividades antes mencionadas, ¿lava en su casa la ropa de trabajo?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

### CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

39. ¿Su vivienda está cerca de alguna de las siguientes industrias?

Gasolinera	<input type="checkbox"/>
Imprenta	<input type="checkbox"/>
Industria de plomo	<input type="checkbox"/>
Ebanistería	<input type="checkbox"/>
Fábrica/taller de baterías	<input type="checkbox"/>
Fábrica/taller pinturas o barnices	<input type="checkbox"/>
Taller de cerámica	<input type="checkbox"/>
Refinería	<input type="checkbox"/>
	ns, nr <input type="checkbox"/> 9

40. ¿Son de PVC las tuberías de su casa?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns, nr ☐ 9

41. ¿Cuántos años tiene su vivienda actual?

Años      meses    ns/nr     999

\*Sí es posterior a 1991 pasar a la pregunta 49

42. ¿La pintura de su vivienda es anterior al año 1991?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

43. ¿La pintura de su vivienda se descascarilla?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr    ☐ 9

44. ¿Ha restaurado la pintura de algún elemento de su vivienda en los últimos 6 meses?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

45. ¿Son de plomo las tuberías de su casa?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

46. ¿Son de plomo las tuberías de la red general del edificio?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

47. ¿Tiene pavimento de cerámica/baldosa antigua en casa?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

48. ¿Tiene vidrios emplomados en su casa?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

## TRANSPORTE

49. ¿Qué medio de transporte utiliza y durante cuántas horas o minutos al día?

Vehículo particular	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Motocicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bicicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Metro	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Autobús	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A pie	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Otro (especificar) _____		horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

50. ¿Cómo es el tráfico en su calle?

Bajo ☐ 1  
Medio ☐ 2  
Alto ☐ 3  
ns/nr ☐ 9

51. ¿Cómo es el tráfico en su zona de trabajo?

Bajo ☐ 1  
Medio ☐ 2  
Alto ☐ 3  
ns/nr ☐ 9

## UTENSILIOS DE COCINA

52. ¿Qué agua utiliza más frecuentemente para preparar los alimentos?

Agua de grifo ☐ 1  
Agua embotellada ☐ 2  
Agua filtrada ☐ 3  
Otros (especificar).....  
ns/nr ☐ 9

53. Si emplea agua de grifo para cocinar, generalmente ésta es:

Caliente	<input type="checkbox"/> 1
Fría	<input type="checkbox"/> 2
ns/nr	<input type="checkbox"/> 9

54. ¿Qué agua utiliza más frecuentemente para beber?

Agua de grifo	<input type="checkbox"/> 1
Agua embotellada	<input type="checkbox"/> 2
Agua filtrada	<input type="checkbox"/> 3
Otros (especificar).....	
ns/nr	<input type="checkbox"/> 9

55. ¿Guarda o conserva los alimentos en utensilios de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

56. ¿Cocina o prepara los alimentos en vajilla de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

57. ¿Acostumbra a servir los alimentos o bebidas en vajilla de barro esmaltado o cerámica vidriada?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

58. ¿Guarda o conserva los alimentos en recipientes de plástico PVC?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

## AFICIONES

59. ¿Es aficionado a la cerámica, a la alfarería o a hacer vidrieras?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

60. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas        ns/nr ☐ 999

61. ¿Trabaja con greta?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nr ☐ 9

62. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive hace cerámica, alfarería o vidrieras?

sí ☐ 1      no ☐ 2      ns/nc ☐ 9

63. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

64. ¿Tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí  1      no  2              ns/nr    9

65. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

66. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí  1      no  2              ns/nr    9

67. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

68. ¿Es usted aficionado a la jardinería?

sí  1      no  2              ns/nr    9

69. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas                           ns/nr    999

70. Si es usted pescador o cazador, ¿prepara usted su munición o emplomadas?

sí  1      no  2              ns/nr    9

71. Si padece alguna enfermedad en la actualidad, indique cuál.

.....  
.....

72. ¿Qué medicación toma habitualmente?

.....  
.....

73. Si toma habitualmente algún suplemento vitamínico-mineral, indique cuál.

.....  
.....

74. ¿Está usted embarazada?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

75. ¿Ha tenido usted la menopausia?

sí ☐ 1

no ☐ 2

ns/nr ☐ 9

## ANEXO V: CUESTIONARIO EMA®

### MERCURIO

76. ¿Cuántos empastes de amalgama tiene?

|\_|\_| ns, nr |\_|\_| 999

77. ¿Mastica chicle habitualmente?

sí |\_| 1 no |\_| 2 ns/nr |\_| 9

78. ¿Se ha vacunado en los últimos 3 meses de alguna de las siguientes vacunas: gripe, hepatitis B o tétanos?

sí |\_| 1 no |\_| 2 ns/nr |\_| 9

79. ¿Trabaja o ha trabajado en alguna actividad en la que esté expuesto al mercurio? (Incineradoras, crematorios, fabricación de termómetros, barómetros, amalgamas dentales, pilas, tubos fluorescentes, explosivos, pinturas o fungicidas a base de mercurio)

sí |\_| 1 no |\_| 2 ns/nr |\_| 9

80. ¿La persona con la que convive trabaja o ha trabajado en alguna actividad en la que esté expuesta al mercurio? (Incineradoras, crematorios, fabricación de termómetros, barómetros, amalgamas dentales, pilas, tubos fluorescentes, explosivos, pinturas o fungicidas a base de mercurio)

sí |\_| 1 no |\_| 2 ns/nr |\_| 9

### CONSUMO DE PESCADO

81. ¿Cuántas veces consume pescado a la semana?

|\_|\_| ns, nr |\_|\_| 999

82. Indique con qué frecuencia consume los siguientes pescados y mariscos

<b><u>PESCADO FRESCO O CONGELADO</u></b>	<b>FRECUENCIA DE CONSUMO</b>		
<b>PESCADOS Ración: 200 g</b>	SEMANA	MES	AÑO
MERLUZA			
PALITOS DE MERLUZA (~55%) 25 g/palito			
PESCADILLA			
BACALADITOS			
BACALAO			
FLETÁN/Halibut			
ROSADA			
MERO			
RAPE			
LENGUADO			
GALLO			
RODABALLO			
PALOMETA			
BRECA			

<b><u>PESCADO FRESCO O CONGELADO</u></b>	<b>FRECUENCIA DE CONSUMO</b>		
<b>PESCADOS Ración: 200 g</b>	<b>SEMANA</b>	<b>MES</b>	<b>AÑO</b>
BESUGO			
CABRACHO			
CORVINA			
PARGO			
DORADA			
LUBINA			
CONGRIO			
PERCA			
SALMÓN			
TRUCHA			
CABALLA			
CHICHARRO/ JUREL			
SALMONETES 4=250 g			
SARDINAS 4-5=250 g			
BOQUERONES			
EMPERADOR			



ATÚN			
BONITO			
PULPO			
CALAMAR			
SEPIA			
OTROS..... .....			

<b>MARISCO FRESCO O CONGELADO Ración: 150 g</b>	<b>SEMANA</b>	<b>MES</b>	<b>AÑO</b>
MEJILLONES			
ALMEJAS			
BERBERECHOS			
OSTRAS			
NAVAJAS			
PERCEBES			
GAMBAS			
LANGOSTINOS			
OTROS: ..... .....			

<b>FRECUENCIA CONSUMO PESCADO EN LATA</b>		<b>SEMANA</b>	<b>MES</b>	<b>AÑO</b>
ATÚN	Lata pequeña (56 g)			
	Lata mediana (80 g)			
BONITO	Lata pequeña (65 g)			
	Lata mediana (80 g)			
MELVA	Lata mediana (80 g)			
CABALLA	Lata mediana (82 g)			
SARDINAS	Lata mediana (84 g)			
ANCHOAS	Lata (30 g)			
BERBERECHOS	Lata mediana (64 g)			
MEJILLONES	Lata mediana (70 g)			
	Lata pequeña (43 g)			
NAVAJAS	Lata mediana (72 g)			
OTROS: Pulpo, chipirones, zamburiñas, etc..... .....				

<b><u>SURIMI</u></b> 40% pescado (Abadejo de Alaska)	<b>FRECUENCIA DE CONSUMO</b>		
	SEMANA	MES	AÑO
PALITOS DE CANGREJO 50 g			
SUCEDÁNEOS DE ANGULAS 100 g			
COLAS DE LANGOSTA 50 g			

<b>AHUMADOS</b>	<b>FRECUENCIA DE CONSUMO</b>		
Ración: 50 g	SEMANA	MES	AÑO
SALMÓN			
TRUCHA			
BACALAO			
OTROS..... .....			

<b>SALAZONES</b>	<b>FRECUENCIA DE CONSUMO</b>		
Ración: 50 g	SEMANA	MES	AÑO
MOJAMA			
OTROS..... .....			



## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**



- (1) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for lead. U S Department of Health and Human Services, Public Health Service 2007. Disponible en URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (2) Lewis J. Lead poisoning: a historical perspective. U S Environmental Protection Agency 1985; Disponible en URL: <http://www.epa.gov/history/topics/perspect/lead.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (3) Rosner D, Markowitz G. A "Gift of God"?The public health controversy over leaded gasoline during the 1920's. Am J Public Health 1985;75(4):344-52.
- (4) Needleman HL. The removal of lead from gasoline: historical and personal reflections. Environ Res 2000;84(1):20-35.
- (5) EPA. Controls and prohibitions. U S Environmental Protection Agency Code of Federal Regulations 1997;40 CFR 80.22.
- (6) Gibson JL. A plea for Painted Railings and Painted Walls of Rooms as the Source of Lead Poisoning Amongst Queensland Children. Australasian Medical Gazette 1904;23:149-53.
- (7) Turner AJ. Lead Poisoning in Childhood. Australasian Medical Congress 1908;2-9.
- (8) Markowitz G, Rosner D. "Cater to the Children". The Role of the Lead Industry in a Public Health Tragedy, 1900-1955. Am J Public Health 2000;90(1):36-45.
- (9) Byers RK, Lord EE. Late effects of lead poisoning on mental development. Am J Dis Child 1943;66:471-83.
- (10) Bellinger DC, Bellinger AM. Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy. J Clin Invest 2006;116(4):853-7.
- (11) CDC. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control. U S Department of Health and Human Services 1985. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000659.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (12) CDC. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control. U S Department of Health and Human Services, Public Health Service 1991 Oct. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/nceh/Lead/Publications/books/plpyc/contents.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (13) CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta: CDC 2005.

Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/exposurereport/report.htm>  
[Consultado 3 Octubre 2009]

- (14) CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing lead poisoning in young children. U S Department of Health and Human Services, Public Health Service 2005. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/PrevLeadPoisoning.pdf>  
[Consultado 3 Octubre 2009]
- (15) Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006;114(13):1388-94.
- (16) Shih RA, Hu H, Weisskopf MG, Schwartz BS. Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of studies that measured both blood lead and bone lead. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):483-92.
- (17) Garrido LF, Hernandez-Avila M, Tamayo OJ, bores Medina CA, Aro A, Palazuelos E, et al. Relationship of blood and bone lead to menopause and bone mineral density among middle-age women in Mexico City. *Environ Health Perspect* 2003;111(4):631-6.
- (18) Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Palmer JM, Donnelly JB. Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ* 2003;303(1-2):79-104.
- (19) Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupo de trabajo de salud laboral de la comisión de salud pública del consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Protocolos Sanitarios Específicos de Vigilancia Médica de Trabajadores (II). Exposición a Metales: Plomo. Documentos Técnicos de Salud Pública nº 16 1999.
- (20) Orden de 9 de abril de 1986 por la que se aprueba el Reglamento para la prevención de riesgos y protección de la salud de los trabajadores por la presencia de plomo metálico y sus compuestos iónicos en el ambiente de trabajo. *BOE* Nº 98 1986 Apr 24;14637-41.
- (21) REAL DECRETO 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *BOE* Nº 104 2001 May 1;15893-9.
- (22) Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):472-82.
- (23) Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006;70(12):2074-84.



- (24) Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):463-71.
- (25) Real Decreto 1485/1987, de 4 de diciembre, por el que se modifica el Real Decreto 2482/1986, de 25 de septiembre, que fija especificaciones de gasolinas, gasóleos y fuelóleos en concordancia con las de la CEE. BOE Nº291 1987 Dec 5;36022-3.
- (26) Corrección de errores del Real Decreto 398/1996, de 1 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 1485/1987, de 4 de diciembre, que fija especificaciones de gasóleos en concordancia con las de UE y se especifican las gasolinas sin plomo. BOE Nº124 1996 May 22;17428-30.
- (27) Real Decreto 1513/1988, de 9 de diciembre, por el que se establecen nuevos contenidos máximos de plomo en las gasolinas. BOE Nº303 1988 Dec 19;35518.
- (28) Real Decreto 1728/1999, de 12 de noviembre, por el que se fijan las especificaciones de los gasóleos de automoción y de las gasolinas. BOE Nº272 1999 Nov 13;39659-60.
- (29) Real Decreto 785/2001, de 6 de julio, por el que se adelanta la prohibición de comercialización de las gasolinas con plomo y se establecen las especificaciones de las gasolinas que sustituirán a aquéllas. BOE Nº162 2001 Jul 7;24775-6.
- (30) Red de vigilancia de la contaminación atmosférica de Madrid, Dirección General de Calidad Control y Evaluación Ambiental, Subdirección General de Calidad y Evaluación Ambiental, Departamento de Calidad del Aire. Memoria 2007. 2008 Jan.
- (31) Red de vigilancia de la contaminación atmosférica de Madrid, Dirección General de Calidad Control y Evaluación Ambiental, Subdirección General de Calidad y Evaluación Ambiental, Departamento de Calidad del Aire. Memoria 2008. 2009 Jan.
- (32) RD de 19 de Febrero de 1926 por el que se prohíbe el empleo de cerusa, sulfato de plomo y otros productos que contengan estos pigmentos para pintar el interior de los edificios. BOE 1926 Mar 12.
- (33) Orden de 14 de diciembre de 1990 por la que se actualiza el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. BOE 1990 Dec 14;299:37238-9.
- (34) Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE Nº45 2003 Feb 21;7228-45.

- (35) Reglamento (CE) No 1881/2006 DE LA COMISIÓN de 19 de diciembre de 2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. Diario Oficial de la Unión Europea 22006 Jan 2;L 364.
- (36) Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Consumo alimentario en España. 2008 Nov 6.
- (37) Directiva del Consejo de 15 de octubre de 1984 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre objetos de cerámica destinados a entrar en contacto con productos alimenticios (84/500/CEE). DO L 277 de 20 10 1984 2005 May 20;12.
- (38) Real Decreto 581/2001, de 1 de junio, por el que en determinadas zonas húmedas se prohíbe la tenencia y el uso de municiones que contengan plomo para el ejercicio de la caza y el tiro deportivo. BOE N°143 2001 Jun 15;(21284):21285.
- (39) Lekouch N, Sedki A, Nejmeddine A, Gamon S. Lead and traditional Moroccan pharmacopoeia. Sci Total Environ 2001;280(1-3):39-43.
- (40) Resolución de 18 de octubre de 1983 de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, por la que se reduce la concentración máxima aceptada para el acetato de plomo, en los tintes capilares. BOE N°265 1983 Nov 5;30007.
- (41) Peraza MA, yala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. Environ Health Perspect 1998;106 Suppl 1:203-16.
- (42) Mahaffey KR. Nutrition and lead: strategies for public health. Environ Health Perspect 1995;103 Suppl 6:191-6.
- (43) Smith DR, Osterloh JD, Flegal AR. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. Environ Health Perspect 1996;104(1):60-6.
- (44) Ettinger AS, Tellez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Peterson KE, Schwartz J, Aro A, et al. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. Am J Epidemiol 2006;163(1):48-56.
- (45) Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Tellez-Rojo MM, Mercado-Garcia A, Peterson KE, Schwartz J, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. Environ Health Perspect 2009;117(1):26-31.
- (46) Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. J Clin Invest 1976;58(2):260-70.

- (47) Barth A, Schaffer AW, Osterode W, Winker R, Konnaris C, Valic E, et al. Reduced cognitive abilities in lead-exposed men. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75(6):394-8.
- (48) Schwartz BS, Lee BK, Bandeen-Roche K, Stewart W, Bolla K, Links J, et al. Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 2005;16(1):106-13.
- (49) Bleecker ML, Ford DP, Celio MA, Vaughan CG, Lindgren KN. Impact of cognitive reserve on the relationship of lead exposure and neurobehavioral performance. *Neurology* 2007;69(5):470-6.
- (50) Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, et al. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology* 2006;67(9):1556-62.
- (51) Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro A, III, McDonald K, Weiss ST, et al. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology* 2003;14(6):713-8.
- (52) Schwartz BS, Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Lee SS, Hwang KY, et al. Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with neurobehavioral test scores in South Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 2001;153(5):453-64.
- (53) Glass TA, Bandeen-Roche K, McAtee M, Bolla K, Todd AC, Schwartz BS. Neighborhood psychosocial hazards and the association of cumulative lead dose with cognitive function in older adults. *Am J Epidemiol* 2009;169(6):683-92.
- (54) Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2002;16(2):123-31.
- (55) Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 2004;109(25):3196-201.
- (56) Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1989;46(1-3):153-62.
- (57) Payton M, Hu H, Sparrow D, Weiss ST. Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994;140(9):821-9.
- (58) Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, Hu H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996;275(15):1177-81.
- (59) Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1016-22.

- (60) Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(4):277-86.
- (61) Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int* 2003;63(3):1044-50.
- (62) Garza A, Chávez H, Vega R, Soto E. Mecanismos celulares y moleculares de la neurotoxicidad por plomo. *Salud Mental* 2005;28(2):48-5.
- (63) Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003;126(Pt 1):5-19.
- (64) Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(2):H454-H465.
- (65) Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000;29(10):927-45.
- (66) Courtois E, Marques M, Barrientos A, Casado S, Lopez-Farre A. Lead-induced downregulation of soluble guanylate cyclase in isolated rat aortic segments mediated by reactive oxygen species and cyclooxygenase-2. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1464-70.
- (67) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, Atlanta, GA 1999. Disponible en URL: [www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (68) United States Environmental Protection Agency. EPA's Roadmap for Mercury. EPA 2006 Jul. Disponible en URL: <http://www.epa.gov/mercury/pdfs/FINAL-Mercury-Roadmap-6-29.pdf> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (69) AMAP/UNEP. Technical Background Report to the Global Atmospheric Mercury Assessment. Arctic Monitoring and Assessment Programme/UNEP Chemicals Branch 2008. Disponible en URL: [http://www.chem.unep.ch/mercury/Atmospheric\\_Emissions/Technical\\_background\\_report.pdf](http://www.chem.unep.ch/mercury/Atmospheric_Emissions/Technical_background_report.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (70) United Nations Environment Programme (UNEP). Global Mercury Assessment. UNEP Chemicals Mercury Programme 2002. Disponible en URL: <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMA-report-TOC.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (71) Kurland LT FSSH. Minamata Disease. The Outbreak of a Neurologic Disorder in Minamata, Japan, and Its Relationship to the Ingestion of

Seafood Contaminated by Mercury Compounds. *World Neurol* 1960;1:370-95.

- (72) Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *CRC Crit Rev Toxicol* 1995;25:1-24.
- (73) Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Khalidi A, Al-Rawi NY, Tikriti S, et al. Methylmercury Poisoning in Iraq. *Science* 1973;181:230-41.
- (74) Al-Mufti A, Copplestone J, Kazanitzis G. Epidemiology of organomercury poisoning in Iraq: I. Incidence in a defined area and relationship to the eating of contaminated bread. *Bull World Health Organ* 1976;53 (suppl):23-36.
- (75) National Research Council, Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. *Toxicological Effects of Methylmercury*. National Academy Press, Washington DC 2000. Disponible en URL: [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=9899&page=R1](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=9899&page=R1) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (76) Choi AL, Cordier S, Weihe P, Grandjean P. Negative confounding in the evaluation of toxicity: the case of methylmercury in fish and seafood. *Crit Rev Toxicol* 2008;38(10):877-93.
- (77) Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, et al. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio* 2007;36(1):3-11.
- (78) European Commission. Commission Decision of 19 May 1993 determining analysis methods, sampling plans and maximum limits for mercury in fishery products. *Official Journal L* 1993;144:23-4.
- (79) European Commission. Commission Regulation N°629/2008 of 2 July 2008 amending Regulation N° 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official Journal L* 2008;173:6-9.
- (80) WHO, UNEP. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. WHO 2008 Aug. Disponible en URL: <http://www.chem.unep.ch/mercury/IdentifyingPopnatRiskExposuretoMercuryFinalAugust08.pdf> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (81) European Commission, Directorate-General health and Consumer Protection. Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU Member States. Reports on task for scientific cooperation SCOOP 3 2 11 2004.
- (82) European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food. *The EFSA Journal* 2004;34:1-14.

- (83) European Commission, Directorate-General Environment. Options for reducing mercury use in products and applications and the fate of mercury already circulating in society. Final Report 2008. Disponible en URL:  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/study\\_report2008.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/study_report2008.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (84) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2009. Disponible en URL:  
[http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores\\_Limite/LEP2009%20.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/LEP2009%20.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (85) European Commission. Council Directive 96/61/EC of 24 September 1996 concerning integrated pollution prevention and control. Official Journal L 1996;257:26-40.
- (86) European Commission. Regulation (EC) No 1102/2008 of the European Parliament and of the Council of 22 October 2008 on the banning of exports of metallic mercury and certain mercury compounds and mixtures and the safe storage of metallic mercury. Official Journal L 2008;304:75-9.
- (87) European Commission. Directive 2006/66/EC of the European Parliament and of the Council of 6 September 2006 on batteries and accumulators and waste batteries and accumulators and repealing Directive 91/157/EEC . Official Journal L 2006;266:1-14.
- (88) European Commission. Directive 2008/103/EC of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008 amending Directive 2006/66/EC on batteries and accumulators and waste batteries and accumulators as regards placing batteries and accumulators on the market. Official Journal L 2008;327:7-8.
- (89) UNEP. Informe sobre el abastecimiento actual de mercurio y la demanda de esa sustancia, con inclusión de la posible eliminación de la extracción primaria de mercurio. 2008. Disponible en URL:  
[http://www.chem.unep.ch/mercury/OEWG2/documents/f62\)/Spanish/OEWG\\_2\\_6\\_Add\\_1\\_s.pdf](http://www.chem.unep.ch/mercury/OEWG2/documents/f62)/Spanish/OEWG_2_6_Add_1_s.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (90) Watras CJ, Back RC, Halvorsen S, Hudson RJ, Morrison KA, Wentz SP. Bioaccumulation of mercury in pelagic freshwater food webs. Sci Total Environ 1998;219(2-3):183-208.
- (91) USDA Foreign Agricultural Service. Netherlands Fishery Products EU Fishery Marketing Report. 2008 Jun 5. Report No.: NL8009. Disponible en URL: <http://www.fas.usda.gov/gainfiles/200904/146347761.pdf> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (92) Ministerio de Medio Ambiente Rural y Marino. Fichas de consumo alimentario. Julio 2007-Junio 2008 Disponible en URL:

.[http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/año\\_movil\\_jul07-jun08/fichas\\_consumo.pdf](http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/año_movil_jul07-jun08/fichas_consumo.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]

- (93) OMS. El tiomersal y las vacunas. Jun 2006. Disponible en URL: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/questions/es/print.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/es/print.html) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (94) Orden PRE/222/2009, de 6 de febrero, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos (dispositivos de medición que contienen mercurio). BOE 2009 Feb 12;37:14842-3.
- (95) Shim SM, Ferruzzi MG, Kim YC, Janle EM, Sangerre CR. Impact of phytochemical-rich foods on bioaccessibility of mercury from fish. *Food Chem* 2009;112:46-50.
- (96) Chapman L, Chan HM. The influence of nutrition on methylmercury intoxication. *Environ Health Perspect* 2000;108(1):29-56.
- (97) Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of Mercury Disposition in the Body. *Am J Ind Med* 2007;50:757-64.
- (98) Simmons-Willis TA, Koh AS, Clarkson TW, Ballatori N. Transport of a neurotoxicant by molecular mimicry: the methylmercury-L-cysteine complex is a substrate for human L-type large neutral amino acid transporter (LAT) 1 and LAT2. *Biochem J* 2002;367(1):239-46.
- (99) Letz R, Gerr F, Cragle D, Green C, Watkins J, Fidler AT. Residual Neurologic Deficits 30 Years after Occupational Exposure to Elemental Mercury. *Neurotoxicology* 2000;21:459-74.
- (100) Ellingsen DG, Bast-Pettersen R, Efskind J, Thomassen Y. Neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology* 2001;22:249-58.
- (101) Efskind J, Ellingsen DG, Hartman A, Thomassen Y, Ulvik RJ, Gaarder PI, et al. Renal function of chloralkali workers after the cessation of exposure to mercury vapor. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:241-9.
- (102) WHO/ICPS. Elemental mercury and inorganic mercury compounds. 2002. Concise International Chemical Assessment Document N°50. Disponible en URL: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad50.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (103) Boffeta P, Sallsten G, Garcia-Gomez M, Pompe-Kim V, Zaridze D, Bulbulyan M, et al. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occupational and Environmental Medicine* 2001;58:461-6.

- (104) Ellingsen DG, Efskind J, Haug E, Thomassen Y, Martinsen I, Gaarder PI. Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers. *J Appl Toxicol* 2000;20(6):483-9.
- (105) Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:209-30.
- (106) Castoldi AF, Johansson C, Onishchenko N, Coccini T, Roda E, Vahter M, et al. Human developmental neurotoxicity of methylmercury: impact of variables and risk modifiers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;51(2):201-14.
- (107) Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shiristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J* 1980;56:1-10.
- (108) Trasande L, Landrigan PJ, Schechter C. Public Health and Economic Consequences of Methyl Mercury Toxicity to the Developing Brain. *Environ Health Perspect* 2005;113:590-6.
- (109) Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish: stage 1. Preliminary test at age 4. *Swed Environ Board Rep* 1986;3642.
- (110) Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, et al. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish: stage 2. Interviews and psychological tests at age 6. *Natl Swed Environ Board Rep* 1989;3642.
- (111) Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19(6):417-28.
- (112) Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(5):536-47.
- (113) Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Keiding N, Weihe P. Underestimation of risk due to exposure misclassification. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17(1):131-6.
- (114) Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-92.
- (115) Passos CJS, Mergler D. Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: a review . *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2008;24(4):503-20.
- (116) Carta P, Flore C, Alinovi AI, Toccol M.G., Arul G, Carta R, et al. Sub-Clinical Neurobehavioral Abnormalities Associated with Low Level of



Mercury Exposure through Fish Consumption. *Neurotoxicology* 2003;24:617-23.

- (117) Chang J.W., Pai MC, Chen HL, Guo HR, Su HJ, Lee CC. Cognitive function and blood methylmercury in adults living near a deserted chloralkali factory. *Environ Res* 2008;108:334-9.
- (118) Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T, Schwartz B. Blood Mercury Levels and Neurobehavioral Function. *JAMA* 2005;293(15):1875-82.
- (119) Chan HM, Egeland GM. Fish Consumption, Mercury Exposure, and Heart Diseases . *Nutrition Reviews* 2004;62(2):68-72.
- (120) Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation* 1995;91:645-55.
- (121) Virtanen JK, Rissanen TH, Voutilainen S, Tuomainen TP. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem* 2007;18:75-85.
- (122) Guallar E, Sanz-Gallardo I, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1747-54.
- (123) Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis* 2000;148:265-73.
- (124) Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002;347:1755-60.
- (125) Fillion M, Mergler D, Sousa Passos CJ, Larribe F, Lemire M, Guimaraes JR. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ Health* 2006;29(5).
- (126) Iolanda Vendrell Monell. Evaluación y desarrollo de modelos in vitro para la predicción de neurotoxicidad. Aproximación proteómica a la neurotoxicidad inducida por metilmercurio 2006.
- (127) Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S, Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res Bull* 2001;55(2):197-203.
- (128) Castoldi AF, Barni S, Turin I, Gandini C, Manzo L. Early Acute Necrosis, Delayed Apoptosis and Cytoskeletal Breakdown in Cultured Cerebellar Granule Neurons Exposed to Methylmercury. *J Neurosci Res* 2000;59:775-87.

- (129) Houston MC. The Role of Mercury and Cadmium Heavy Metals in Vascular Disease, Hypertension, Coronary Heart Disease and Myocardial Infarction. *Altern Ther Health Med* 2007;13(2):128-33.
- (130) López-Colón JL. Determinación de mercurio como contaminante laboral. Tesis doctoral 2003.
- (131) Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JP, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-9.
- (132) Al-Ashban RM, Aslam M, Shah AH. Kohl (surma): a toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia. *Public Health* 2004;118(4):292-8.
- (133) Romieu I, Plazuelos E, Meneses F, Hernández-Avila M. Vehicular Traffic as a Determinant of Blood-lead levels in Children: A Pilot Study in Mexico City. *Arch Environ Health* 1992;47(4):246-9.
- (134) Ministerio de Sanidad y Consumo. Actualización de la lista Española de enfermedades profesionales: primer borrador. [http://www.msps.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/6\\_2\\_pdf](http://www.msps.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/6_2_pdf) 2009.[Consultado 3 Octubre 2009]
- (135) FDA 2009. Mercury Levels in Commercial Fish and Shellfish. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/Seafood/FoodbornePathogensContaminants/Methylmercury/ucm115644.htm> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (136) Sanzo JM, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde FX, Azpiri MA. Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr* 2001;4(5):981-8.
- (137) Falco G, Llobet JM, Bocio A, Domingo JL. Daily intake of arsenic, cadmium, mercury and lead by consumption of edible marine species. *Agric Food Chem* 2006;54:6106-12.
- (138) Mozaffarian D, Rimm EB. Fish Intake, Contaminants, and Human Health: Evaluating the Risks and the Benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
- (139) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Harmonized Guidelines for Single Laboratory Validation of Methods of Analysis. IUPAC Technical Report. *Pure & Appl Chem* 2002;74:835-55.
- (140) International Organization for Standardization (ISO). Capability of detection - Part 1: Terms and definitions. International Standard ISO 11843-1:1997 Technical Corrigendum 1:2003 ISO, Geneve 2003.
- (141) International Organization for Standardization (ISO). Capability of detection - Part 3: Methodology for determination of the critical value for

the response variable when no calibration data are used. International Standard ISO 11843-3:2003((E) ISO, Geneve 2003.

- (142) National Committee for clinical Laboratory Standard (NCCLS). Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation. Approved Guideline NCCLS document EP 17-A (ISBN 1-56238-551-8) NCCLS, Pennsylvania, USA 2004.
- (143) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Nomenclature in Evaluation of Analytical methods Including Detection and Quantification Capabilities. IUPAC Recommendations. Pure & Appl Chem 1995;67:1699-723.
- (144) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline 2005.
- (145) Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services Atlanta,GA 2003 2003.
- (146) Seijas V, Trasobares E, Lopez-Colon JL. Capacidades de deteccion. Limite de blanco. Limite de deteccion. Limite de cuantificacion. Especificidad. Validación Metodológica y Cálculo de Incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de Elementos Traza. SEQC ed. 2009. p. 25-44.
- (147) CITAC (The Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry) and EURACHEM (A focus for Analytical Chemistry in Europe). The Fitness for Purpose of Analytical Methods. EURACHEM Guide First English Edition 1 0 -1998 LGC (Teddington) Ltd, 1998.
- (148) Seijas V, Gonzalez-Revalderia J, Lopez-Colon JL. Intervalo de trabajo. Linealidad. Validación Metodológica y Cálculo de Incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de Elementos Traza. SEQC ed. 2009. p. 45-63.
- (149) Trasobares E, Seijas V, López-Colón JL. Exactitud y Precisión. Validación Metodológica y Cálculo de Incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de Elementos Traza. SEQC ed. 2009. p. 65-86.
- (150) Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal-Part II. J Pharm Biomed Anal 2007;45(1):70-81.
- (151) International Organization for Standardization (ISO). International Standard ISO 5725 Accuracy (Trueness and Precision) of measurement methods and results. Part 4: Basic methods for the determination of trueness of a standard measurement method. ISO, Geneva, Switzerland 1994.

- (152) CITAC (The Cooperation on the International Traceability in Analytical Chemistry) and EURACHEM (A Focus for Analytical Chemistry in Europe). EURACHEM Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods. First English Edition 1 0 ISBN:0-948926-12-0 LGC (Teddington) Ltd 1998.
- (153) International Organization for Standardization (ISO). International Standard ISO 5725 Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results. Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method. ISO, Geneva, Switzerland 1994.
- (154) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods. Approved Guideline Second Edition NCCLS Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9) NCCLS, Pennsylvania, USA 2004.
- (155) Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of Strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal Part III. J Pharm Biomed Anal 2007;45(1):82-96.
- (156) López-Colón JL, Veiga D, Montel A, De Pradena JM, Lozano R. Determination of mercury in blood by cold vapor atomic spectrometry. Atomic spectroscopy 2001;22(2):284-9.
- (157) Torra M, Rodamilans M, Montero F, Farre C, Corbella J. Estudio de la exposición al plomo en la población de Barcelona: evolución cronológica entre 1984 y 1995. Med Clin 1997;108:601-3.
- (158) Rodamilans M, Torra M, To-Figueras J, Corbella J, López B, Sánchez C, et al. Effects of the reduction of petrol lead on blood lead levels of the population of Barcelona. Bull Environ Contam Toxicol 1996;56:717-21.
- (159) Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Blood lead concentrations of an adult population of Barcelona (Spain). Int J Environ Health Res 1993;3(2):99-103.
- (160) Schuhmacher M, Belles M, Rico A, Domingo JL, Corbella J. Impact of reduction of lead in gasoline on the blood and hair lead levels in the population of Tarragona Province, Spain, 1990-1995. Sci Total Environ 1996;184(3):203-9.
- (161) Sole E, Ballabriga A, Dominguez C. Lead exposure in the general population of the Metropolitan Area of Barcelona: blood levels and related factors. Sci Total Environ 1998;224(1-3):19-27.
- (162) González-Revaldería J, de Paula M, Pascual T, Astray G, Pérez A, Miravalles E. Concentración de plomo en sangre en un área sanitaria de la Comunidad de Madrid. Quim Clin 2000;19(1):10-3.

- (163) Fertmann R, Hentschel S, Dengler D, Janssen U, Lommel A. Lead exposure by drinking water: an epidemiological study in Hamburg, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207(3):235-44.
- (164) Lynch R, Elledge B, Peters C. An assessment of lead leachability from lead-glazed ceramic cooking vessels. *J Environ Health* 2008;70(9):36-40, 53.
- (165) Seifert B, Becker K, Hoffmann K, Krause C, Schulz C. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): a representative population study. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10(2):103-14.
- (166) Batariova A, Spevackova V, Benes B, Cejchanova M, Smid J, Cerna M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209(4):359-66.
- (167) White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ* 1998;216(3):253-70.
- (168) Ducoffre G, Claeys F, Bruaux P. Lowering time trend of blood lead levels in Belgium since 1978. *Environ Res* 1990;51(1):25-34.
- (169) Bono R, Pignata C, Scursatone E, Rovere R, Natale P, Gilli G. Updating about reductions of air and blood lead concentrations in Turin, Italy, following reductions in the lead content of gasoline. *Environ Res* 1995;70(1):30-4.
- (170) Apostoli P, Baj A, Bavazzano P, Ganzi A, Neri G, Ronchi A, et al. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 2002;287(1-2):1-11.
- (171) McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, et al. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York city adults. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1435-41.
- (172) Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Christensen JM, Starek A. Blood lead in the general population in Poland. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68(3):193-8.
- (173) Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res* 1988;47(1):79-94.
- (174) Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Mizon KJ, Korsch MJ, Cameron MA, et al. Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *J Lab Clin Med* 1998;131(4):324-9.

- (175) Nash D, Magder LS, Sherwin R, Rubin RJ, Silbergeld EK. Bone density-related predictors of blood lead level among peri- and postmenopausal women in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2004;160(9):901-11.
- (176) Weuve J, Korrick SA, Weisskopf MG, Ryan LM, Schwartz J, Nie H, et al. Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. *Environ Health Perspect* 2009;117(4):574-80.
- (177) Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults--results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Environ Health Perspect* 2007;115(7):1018-22.
- (178) Gonzalez-Estecha M, Trasobares E, Cano S, Oliván P, Fuentes M, Fernández C, et al. Determinación de plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición. Estudio PESA, 2008. *Rev Lab Clin* 2009;2(3):115-23.
- (179) Gulson BL, Mizon KJ, Palmer JM, Korsch MJ, Taylor AJ, Mahaffey KR. Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ Health Perspect* 2004;112(15):1499-507.
- (180) Ettinger AS, Hu H, Hernandez-Avila M. Dietary calcium supplementation to lower blood lead levels in pregnancy and lactation. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):172-8.
- (181) Huel G, Frery N, Takser L, Jouan M, Hellier G, Sahuquillo J, et al. Evolution of blood lead levels in urban French population (1979-1995). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50(3):287-95.
- (182) Son JY, Lee J, Paek D, Lee JT. Blood levels of lead, cadmium, and mercury in the Korean population: results from the Second Korean National Human Exposure and Bio-monitoring Examination. *Environ Res* 2009;109(6):738-44.
- (183) von SH, Costa-Cabral M, Hagner C, Feser F, Pacyna J, Pacyna E, et al. Four decades of gasoline lead emissions and control policies in Europe: a retrospective assessment. *Sci Total Environ* 2003;311(1-3):151-76.
- (184) Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 1997;204(2):147-60.
- (185) Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, Stegmayr B, et al. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environ Res* 2006;100(3):330-8.

- (186) Morisi G, Patriarca M, Carrieri MP, Fondi G, Taggi F. Lead exposure: assessment of the risk for the general Italian population. *Ann Ist Super Sanita* 1989;25(3):423-35.
- (187) Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2005;165(18):2155-61.
- (188) Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, et al. The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA* 1994;272(4):284-91.
- (189) Zhang ZW, Moon CS, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Matsuda-Inoguchi N, et al. Further reduction in lead exposure in women in general populations in Japan in the 1990s, and comparison with levels in east and south-east Asia. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73(2):91-7.
- (190) Liou SH, Wu TN, Chiang HC, Yang T, Yang GY, Wu YQ, et al. Three-year survey of blood lead levels in 8828 Taiwanese adults. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68(2):80-7.
- (191) Hwang YH, Ko Y, Chiang CD, Hsu SP, Lee YH, Yu CH, et al. Transition of cord blood lead level, 1985-2002, in the Taipei area and its determinants after the cease of leaded gasoline use. *Environ Res* 2004;96(3):274-82.
- (192) Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10(6 Pt 1):552-65.
- (193) Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205(4):297-308.
- (194) Bost L, Primatesta P, Dong W, Poulter N. Blood lead and blood pressure: evidence from the Health Survey for England 1995. *J Hum Hypertens* 1999 Feb;13(2):123-8.
- (195) Cerna M, Spevackova V, Cejchanova M, Benes B, Rossner P, Bavorova H, et al. Population-based biomonitoring in the Czech Republic-the system and selected results. *Sci Total Environ* 1997;204(3):263-70.
- (196) Staessen JA, Roels H, Fagard R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. *PheeCad Investigators. JAMA* 1996;275(20):1563-70.

- (197) Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Dossier de consumo alimentario en España. Julio 2007-Junio 2008. Disponible en URL:  
[http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/año\\_movil\\_jul07-jun08/dossier\\_consumo.pdf](http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/año_movil_jul07-jun08/dossier_consumo.pdf) [Consultado 3 Octubre 2009]
- (198) Martín-Cerdeño VJ. Análisis del consumo de pescado en conserva. Distribución y Consumo 2007;80-9.
- (199) Mahaffey KR. Mercury exposure: medical and public health issues. Trans Am Clin Climatol Assoc 2005;116:127-53.
- (200) Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. J Health Sci 2004;50(2):120-5.
- (201) Castaño A, Navarro A, Cañas A, Díaz G, García JP, Esteban M, et al. A biomonitoring study of mercury in hair and urine of 267 adults living in Madrid (Spain). Toxicol Lett 2008 Oct 5;180(1):S79-S80.
- (202) Ortega-Garcia JA, Rodriguez K, Calatayud M, Martin M, Velez D, Devesa V, et al. Estimated intake levels of methylmercury in children, childbearing age and pregnant women in a Mediterranean region, Murcia, Spain. Eur J Pediatr 2009;168(9):1075-80.
- (203) The Business Sectors Bureau and the Canadian Trade Commissioner Service. The fish and seafood market in Japan. Disponible en URL:  
<http://www.ats.agr.gc.ca/asi/4345-eng.htm> 2007 Jan [Consultado 3 Octubre 2009]
- (204) Liu X, Cheng J, Song Y, Honda S, Wang L, Liu Z, et al. Mercury concentration in hair samples from Chinese people in coastal cities. J Environ Sci (China) 2008;20(10):1258-62.
- (205) EPA. Estimated Per Capita Fish Consumption in the United States. US Environmental Protection Agency (4303T) 1200 Pennsylvania Avenue, NW Washington, DC 20460 2002 Aug.
- (206) Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurow CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. Environ Health Perspect 2004;112(5):562-70.
- (207) Caldwell KL, Mortensen ME, Jones RL, Caudill SP, Osterloh JD. Total blood mercury concentrations in the U.S. population: 1999-2006. Int J Hyg Environ Health 2009.
- (208) Wong SL, Lye EJ. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. Health Rep 2008;19(4):31-6.



- (209) Statistics Canada. Apparent per capita consumption of fish products, in kilograms, 1988-2007. Catalogue n° 21-020-XIE 2009. Disponible en URL:<http://www.statcan.gc.ca/bsolc/olc-cel/olc-cel?catno=21-020-XIE&lang=eng> [Consultado 3 Octubre 2009]
- (210) Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, Flak E, Mroz E, Pac A, et al. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2007;20(1):31-7.
- (211) Seafood export profiles Poland. Disponible en URL: [http://www.seafish.org/upload/file/market\\_insight/Poland\\_Sep\\_final.pdf](http://www.seafish.org/upload/file/market_insight/Poland_Sep_final.pdf) 2009 [Consultado
- (212) USDA Foreign Agricultural Service. Czech Republic. Fishery products. Fish and seafood market brief. GAIN report (Global Agriculture Information Network) 2007 Apr 23.
- (213) Diez S, Montuori P, Pagano A, Sarnacchiaro P, Bayona JM, Triassi M. Hair mercury levels in an urban population from southern Italy: fish consumption as a determinant of exposure. *Environ Int* 2008;34(2):162-7.
- (214) Gibicar D, Horvat M, Nakou S, Sarafidou J, Yager J. Pilot study of intrauterine exposure to methylmercury in Eastern Aegean islands, Greece. *Sci Total Environ* 2006;367(2-3):586-95.
- (215) Sirot V, Guerin T, Mauras Y, Garraud H, Volatier JL, Leblanc JC. Methylmercury exposure assessment using dietary and biomarker data among frequent seafood consumers in France CALIPSO study. *Environ Res* 2008;107(1):30-8.
- (216) Canuel R, de Grosbois SB, Atikessse L, Lucotte M, Arp P, Ritchie C, et al. New evidence on variations of human body burden of methylmercury from fish consumption. *Environ Health Perspect* 2006;114(2):302-6.



## **COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL:**

### **• PUBLICACIONES**

González-Estecha M, Trasobares EM, Cano S, Osambela P, Fuentes M, Fernández C et al. *Determinación de Plomo y Cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición*. Estudio PESA, 2008. Revista del Laboratorio Clínico 2009;2(3):107-114

### **• CAPÍTULOS DE LIBROS**

1. Trasobares E, González-Estecha M, Cano S, Oliván P, López JL, Arroyo M. *Methylmercury exposure in relation to fish intake in a hospital volunteer employee population. Preliminary results*. (En imprenta)
2. González-Estecha M, Trasobares E, Cano S, Oliván P, Fuentes M, Fernández C, Arroyo M. *Blood lead and cadmium levels in a hospital employee population and associated risk factors. Preliminary results*. (En imprenta)
3. Seijas V, Trasobares E, López-Colon JL. *Capacidades de detección. Límite de blanco. Límite de detección. Límite de cuantificación. Especificidad*. Capítulo 3 del libro "Validación metodológica y cálculo de incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de elementos traza". Editorial Seqc. Barcelona. ISBN:84-89975-33-7
4. Trasobares E, Seijas V. *Exactitud y Precisión*. Capítulo 5 del libro "Validación metodológica y cálculo de incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de elementos traza". Editorial Seqc. Barcelona. ISBN:84-89975-33-7

### **• COMUNICACIONES A CONGRESOS**

1. *Mercurio en sangre y su relación con la ingesta de pescado. Estudio EMA 2008*. Trasobares E, González-Estecha M, Cano S, Oliván P, López-Colón JL, Arroyo M. X Congreso Español y I Iberoamericano de Sanidad Ambiental. A Coruña, 28-30 de Octubre de 2009. (Comunicación oral)

2. *Plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición. Estudio PESA 2009.* González-Estecha M Trasobares E, Oliván P, Cano S, Martínez MJ, Vergara N, Esteban E, Gaspar MJ, González-Revaldería J, Fernández P, Barciela MC, Bugarín Z, Bermejo P, Fernández MD, Badía R. X Congreso Español y I Iberoamericano de Sanidad Ambiental. A Coruña, 28-30 de Octubre de 2009.
3. *Intoxicación por plomo. Recipientes de barro como fuente de exposición.* González-Estecha M, Trasobares E, Cano S, Blasco C, Calvo E, Arroyo M. X Congreso Español y I Iberoamericano de Sanidad Ambiental. A Coruña, 28-30 de Octubre de 2009.
4. *Medición de mercurio en sangre. Comparación de métodos.* Trasobares E, González-Estecha M, Cano S, Martínez M.J, Vergara N, Arroyo M. III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Valencia, 14-16 de Octubre 2009
5. *Methylmercury Exposure in relation to fish intake.* 24<sup>th</sup> Annual Meeting 2008. Berlin. November 13-15, 2008.
6. *Blood lead and cadmium levels and associated risk factores.* González-Estecha M Trasobares E, Oliván P, Cano S, Fuentes F, Arroyo M. 24<sup>th</sup> Annual Meeting 2008. Berlin. November 13-15, 2008.
7. *Evaluación de la mezcla Nitrato de Paladio-Nitrato de Magnesio como modificador de matriz único para la determinación de plomo, cadmio y selenio por espectrometría de absorción atómica.* Trasobares E., González-Estecha M., Oliván P., Arroyo M. II Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. A Coruña, 4-7 de Junio de 2008
8. *Concentración de Mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con la ingesta de pescado.* Trasobares E., González-Estecha M, Oliván P, López-colon JL, Cano S, Arroyo M. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid, 4-7 de Junio de 2008
9. *Estudio multicéntrico para la determinación de plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición.* González-Estecha M., Trasobares E., Oliván P., Cano S., Martínez M.J., García A., Gaspar M., González Revaldería J., Barciela M. , Herbello P., Bermejo P., Guillén J., Miravalles E., Arroyo M. II Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. A Coruña, 4-7 de Junio de 2008
10. *Ingesta de Mercurio y Pescado. Relación con el peso corporal.* Trasobares E, González-Estecha M, Rubio MA, Oliván P, López-

Colón JL, Fernández C. IX Simposium Nacional de Obesidad: Aspectos básicos y aplicados. Reus, 24 y 25 de Abril de 2008

11. *Diseño del Estudio P.E.S.A: Plomo en Sangre de Adultos en España*. González-Estecha M, Trasobares EM, Cano S, Martínez MJ, Fuentes M, Oliván P, Guillén JJ, Arroyo M. IX Congreso Nacional de Sanidad Ambiental. Sevilla, 28-30 de Noviembre de 2007.
12. Blood Lead and Cadmium Levels and Associated Factors in the Reference Adult Population at Eight Spanish Hospitals. González-Estecha M., Cano S., Fuentes M., Fernández C., Trasobares E., Oliván P., Arroyo M. Third International Symposium. FESTEM. Santiago de Compostela, 16-19 Mayo 2007.

- **PONENCIAS**

Lead, Cadmium and Mercury and associated risk factores. 24<sup>th</sup> Annual Meeting 2008. Berlin. November 13-15, 2008.

- **PREMIOS**

1. **Primer Premio a la mejor comunicación oral: *Plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición. Estudio PESA 2009***. González-Estecha M Trasobares E, Oliván P, Cano S, Martínez MJ, Vergara N, Esteban E, Gaspar MJ, González-Revaldería J, Fernández P, Barciela MC, Bugarín Z, Bermejo P, Fernández MD, Badía R. X Congreso Español y I Iberoamericano de Sanidad Ambiental. A Coruña, 28-30 de Octubre de 2009
2. **Premio a la mejor comunicación oral: *Estudio multicéntrico para la determinación de plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición***. González-Estecha M., Trasobares E., Oliván P., Cano S., Martínez M.J., García A., Gaspar M., González Revaldería J., Barciela M. , Herbello P., Bermejo P., Guillén J., Miravalles E., Arroyo M. II Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. A Coruña, 4-7 de Junio de 2008

- **REGISTROS**

1. **Cuestionario PESA (Plomo En Sangre Adultos).** Autores: Montserrat González-Estecha, Elena Trasobares, Sara Cano, Manuel Fuentes, José Jesús Guillén. N° de asiento registral: 16/2008/8407.
2. **Cuestionario EMA (Exposición a Mercurio en Adultos).** Autores: Elena Trasobares, Montserrat González-Estecha, Sara Cano, Manuel Fuentes, José Jesús Guillén. N° de asiento registral: 16/2008/8406